

Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации

О.О. Голоунина^{✉1}, Ж.Е. Белая², Л.Я. Рожинская², Е.И. Марова², М.Ю. Пикун³, П.М. Хандаева², С.Д. Арапова², Л.К. Дзеранова², Н.С. Кузнецов², В.В. Фадеев¹, Г.А. Мельниченко², И.И. Дедов²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить клинико-лабораторные характеристики и отдаленные результаты лечения когорты больных с АКТГ-эктопированным синдромом – АКТГ-ЭС (АКТГ – аденокортикотропный гормон).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное одноцентровое одномоментное исследование 130 пациентов с АКТГ-ЭС. Проанализированы демографические сведения о пациентах, данные анамнеза, результаты гормональных и инструментальных исследований на до- и послеоперационном этапах, отдаленные результаты лечения.

Результаты. Возраст на момент диагностики заболевания составил от 12 до 74 лет (Me 40 лет [28; 54]). Длительность заболевания с момента появления симптомов до верификации диагноза – от 2 до 168 мес (Me 17,5 мес [7; 46]). В 81 (62,3%) случае первичный очаг локализовался в легком, в 9 – в средостении, в 7 – в поджелудочной железе, в 5 – в надпочечнике, по 1 случаю – в слепой кишке и червеобразном отростке, у 1 пациента причиной АКТГ-ЭС оказался медулярный рак щитовидной железы, в 25 (19,2%) случаях установить локализацию нейроэндокринной опухоли (НЭО) не удалось. Медиана периода наблюдения составила 27 мес [9,75; 61,0], максимально 372 мес. Первичный очаг удален у 82 (63,1%) больных, двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям выполнена 23 (17,7%) пациентам, из них 16 – с НЭО неустановленной локализации, 7 – с целью контроля тяжелого течения гиперкортицизма после нерадикального хирургического лечения. Метастазы выявлены у 25 (19,2%). На момент последнего наблюдения 59 (72%) пациентов в ремиссии заболевания, у 12 (14,6%) развился рецидив, 26 (20%) умерли от полиорганной недостаточности ($n=18$), тромбоэмболии легочной артерии ($n=4$), осложнений хирургического вмешательства ($n=2$), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания ($n=1$), COVID-19 ($n=1$).

Заключение. Наиболее частым источником АКТГ-ЭС являются НЭО бронхолегочной локализации (62,3%). Радикальное хирургическое лечение в большинстве случаев позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания (72%), однако частота летальности (20%) и рецидивов заболевания (14,6%) остается высокой.

Ключевые слова: АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль, гиперкортицизм, карциноид легкого, карциноид тимуса, хирургическое лечение, отдаленные результаты

Для цитирования: Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Пикун М.Ю., Хандаева П.М., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К., Кузнецов Н.С., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1171–1178. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201102

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization

Olga O. Golounina^{✉1}, Zhanna E. Belaya², Liudmila Ya. Rozhinskaya², Evgeniya I. Marova², Michail Yu. Pikunov³, Patimat M. Khandaeva², Svetlana D. Arapova², Larisa K. Dzeranova², Nikolai S. Kuznetsov², Valentin V. Fadeev¹, Galina A. Melnichenko², Ivan I. Dedov²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

³Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Голоунина Ольга Олеговна** – студентка Международной школы «Медицина будущего» (ЦИОП) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Тел: +7(910)404-15-63; e-mail: olga.golounina@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-2320-1051

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед наук, зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-6674-6441

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-7041-0732

Марова Евгения Ивановна – д-р мед наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5130-4157

Пикун Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0003-0559-4461

[✉]**Olga O. Golounina.** E-mail: olga.golounina@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-2320-1051

Zhanna E. Belaya. ORCID: 0000-0002-6674-6441

Liudmila Ya. Rozhinskaya. ORCID: 0000-0001-7041-0732

Evgeniya I. Marova. ORCID: 0000-0002-5130-4157

Michail Yu. Pikunov. ORCID: 0000-0003-0559-4461

Abstract

Aim. To study the clinical, biochemical characteristics, treatment results and follow-up of patients with ectopic ACTH syndrome – EAS (ACTH – adrenocorticotrophic hormone).

Materials and methods. A retrospective, observational, single-center study of 130 patients with EAS. Demographic information of patients, medical history, results of laboratory and instrumental investigations at the pre- and postoperative stages and follow-up of EAS were analyzed.

Results. The mean age at the diagnosis ranged from 12 to 74 years (*Me* 40 years [28; 54]). The duration of the disease from the onset of symptoms to the verification of the diagnosis varied from 2 to 168 months (*Me* 17.5 months [7; 46]). Eighty-one (62,3%) patients had bronchopulmonary NET, 9 – thymic carcinoid, 7 – pancreatic NET, 5 – pheochromocytoma, 1 – cecum NET, 1 – appendix carcinoid tumor, 1 – medullary thyroid cancer and 25 (19,2%) had an occult source of ACTH. The median follow-up period of patients was 27 months [9.75; 61.0] with a maximum follow-up of 372 months. Currently, primary tumor was removed in 82 (63,1%) patients, bilateral adrenalectomy was performed in 23 (18%) patients, in 16 of them there was an occult source of ACTH-producing NET and in 7 patients – in order to control hypercortisolism after non-successful surgical treatment. Regional and distant metastases were revealed in 25 (19,2%) patients. At the time of the last observation 59 (72%) patients were exhibited a full recovery, 12 (14,6%) – had relapse of the disease and 26 (20%) – died from multiple organ failure (*n*=18), pulmonary embolism (*n*=4), surgical complications (*n*=2), disseminated intravascular coagulation syndrome (*n*=1) or COVID-19 (*n*=1).

Conclusion. In our cohort of patients bronchopulmonary NET are the most frequent cause of EAS (62,3%). Surgical treatment leads to remission of hypercortisolism in 72% cases; the proportion of relapse (14,6%) and fatal outcome (20%) remains frequent in EAS.

Keywords: ectopic ACTH syndrome, neuroendocrine tumor, hypercortisolism, bronchial carcinoid, thymic carcinoid, surgical treatment, long-term results

For citation: Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Marova EI, Pikunov MYu, Khandaeva PM, Arapova SD, Dzeranova LK, Kuznetsov NS, Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1171–1178. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201102

Введение

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – тяжелое эндокринное заболевание, сопровождающееся широким спектром симптомов и осложнений вследствие длительного воздействия на организм избыточного количества глюкокортикоидов. Среди спектра нозологий, приводящих к гиперкортицизму, до 80% случаев составляют аденомы гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга – БИК). Значительно более редким вариантом ЭГ является АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС), обусловленный избыточной продукцией АКТГ, и значительно реже кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) нейроэндокринной опухолью (НЭО). Заболевание составляет 5–20% всех случаев АКТГ-зависимого ЭГ, встречается с частотой 0,2–1,0 на 1 млн населения в год [1].

Наиболее часто причиной АКТГ-ЭС являются НЭО, локализующиеся в органах грудной клетки [2], несколько реже – в поджелудочной железе [3] и надпочечниках [4]. Исключительно редко (<1% случаев) НЭО, секретирующие АКТГ, можно встретить в желудочно-кишечном тракте [5], яичниках [6], предстательной железе [7], почках [8], при метастатическом раке щитовидной железы (МРЩЖ) [9]. Несмотря на современные методы диагностики, в 10–30% случаев первичный опухолевый очаг остается неустановленным [10].

Ввиду значительной редкости заболевания большинство существующих в литературе данных представляют собой описание отдельных клинических случаев. Определенные аспекты данного заболевания по-прежнему остаются недостаточно хорошо изученными. В частности, немногочисленные исследования с длительным наблюдением когорт пациентов, сведения о факторах, определяющих прогноз заболевания и риск возникновения рецидива. Требуются дальнейшие исследования, которые позволят расширить понимание вариантов клинического течения АКТГ-ЭС, в том числе в зависимости от локализации и патоморфологических особенностей НЭО, уточнить прогноз и разработать единые подходы к лечению.

Цель исследования – изучить клинико-лабораторные характеристики, проанализировать ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения, провести анализ результатов длительного динамического наблюдения больных с АКТГ-продуцирующими НЭО различной локализации.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое одномоментное исследование с ретроспективным анализом данных. В исследование включены 130 пациентов (79 женщин, 51 мужчина) с уста-

Хандаева Патимат Магомедовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-6993-5096

Арапова Светлана Дмитриевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-0028-4659

Дзеранова Лариса Константиновна – д-р мед наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-0327-4619

Кузнецов Николай Сергеевич – д-р мед наук, проф., зав. отд. хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9419-7013

Фадеев Валентин Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клиники эндокринологии, зав. каф. эндокринологии №1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3026-6315

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5634-7877

Дедов Иван Иванович – акад. РАН, д-р мед наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8175-7886

Patimat M. Khandaeva. ORCID: 0000-0002-6993-5096

Svetlana D. Arapova. ORCID: 0000-0003-0028-4659

Larisa K. Dzeranova. ORCID: 0000-0002-0327-4619

Nikolai S. Kuznetsov. ORCID: 0000-0002-9419-7013

Valentin V. Fadeev. ORCID: 0000-0002-3026-6315

Galina A. Melnichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

Ivan I. Dedov. ORCID: 0000-0002-8175-7886

Таблица 1. Общая характеристика 130 пациентов с АКТГ-ЭС**Table 1. General characteristics of 130 patients with arenocorticotrophic hormone – ectopic syndrome (ACTH-ES)**

Параметр	Me [Q1; Q3], (min; max) или абсолютной и относительной частоты
Соотношение мужчины: женщины, %	1:1,5 41,5±15,6
Средний возраст на момент постановки диагноза, лет	Мужчины: 35 [31,7; 39,7]; (12; 69) Женщины: 47 [41,9; 48,7]; (16; 74)
Длительность заболевания до верификации диагноза, мес	17,5 [7; 46], (2; 168)
<i>Лабораторные исследования в активной стадии заболевания</i>	
АКТГ в 8:00, пг/мл	140,55 [99,73; 201,5], (35,35; 579,9); n=120*
АКТГ в 23:00, пг/мл	120,2 [88; 182,9], (13,18; 588,3); n=99
Кортизол в 23:00, нмоль/л	1228 [957,25; 1428,5], (163,9; 3390); n=105
Свободный кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	71,78 [40,5; 121], (11; 908,6); n=55
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	2841 [1695,65; 6456,33], (415,2; 17 200); n=94

*Указано число пациентов, если оно меньше 130.

новленным в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» клиническим диагнозом АКТГ-ЭС в период с 1990 по февраль 2021 г.

Наличие АКТГ-зависимого ЭГ подтверждалось клинической картиной заболевания, результатами лабораторных исследований и диагностических тестов (повышение свободного кортизола в суточной моче, в образце слюны, собранной в 23:00, в крови в 23:00, концентрация АКТГ в утренние часы >10 пг/мл, отрицательная малая проба с 1 мг дексаметазона).

С целью дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС части пациентам, включенным в исследование, проводилась большая дексаметазоновая проба. Снижение кортизола крови в 8:00 более чем на 60% от исходного после приема накануне 8 мг дексаметазона расценивалось как БИК, тогда как снижение менее чем на 60% свидетельствовало в пользу АКТГ-ЭС.

Включенным в исследование 74 пациентам выполнялся селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дозе 8 мкг. Градиент пролактина $\geq 1,5$ свидетельствовал об адекватной установке катетера. Градиент АКТГ центр/периферия ≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции десмопрессином свидетельствовал в пользу БИК, более низкие значения расценивались как АКТГ-ЭС [11].

Поиск новообразования, секретирующего АКТГ, включал проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки для выявления новообразования легкого и средостения, МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для опухолей надпочечников, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, МСКТ шеи, органов грудной клетки и ультразвукового исследования щитовидной железы (ЩЖ) – для новообразований ЩЖ. В случае сомнительных результатов МСКТ проводилась соматостатин-рецепторная скintiграфия в режиме «все тело» с ^{111}In -октреотидом, ^{123}I -метайодбензилгуанидином или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом и/или ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE.

Пациентам с предварительно установленной локализацией НЭО выполнялось хирургическое лечение. Эффективность и радикальность хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде (1–7-й дни) оценивались по уровню АКТГ и кортизола крови в 8:00, в позднем послеоперационном периоде – по суточным ритмам АКТГ и кортизо-

ла крови, результатам свободного кортизола в суточной моче и/или слюне в 23:00. Критериями ремиссии заболевания являлись: лабораторно подтвержденная надпочечниковая недостаточность или нормализация уровня кортизола крови в раннем послеоперационном периоде, восстановление ритмов АКТГ и кортизола, нормализация уровней кортизола в суточной моче и/или слюне вечером, регресс клинических проявлений ЭГ в позднем послеоперационном периоде.

Окончательный диагноз верифицировался по результатам патоморфологического исследования в соответствии с органоспецифичными классификациями, актуальными на момент постановки диагноза.

Гормональное исследование АКТГ (референсный интервал: утро 7,2–63,3 пг/мл, вечер 2–25,5 пг/мл), кортизола в сыворотке крови в 23:00 (64–327 нмоль/л), определение свободного кортизола в вечерней слюне (0,5–9,6 нмоль/л) проводились электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche); измерение свободного кортизола в суточной моче (100–379 нмоль/сут) – иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros ECi.

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Для представления количественных данных использована медиана (Me) с указанием интерквартильного диапазона [Q25–Q75], максимальных и минимальных значений.

Результаты

Общая характеристика пациентов с АКТГ-ЭС

В исследование включены 130 пациентов (79 женщин, 51 мужчина). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Возраст больных на момент диагностики заболевания составил от 12 до 74 лет (Me 40 лет [28; 54]). Длительность заболевания с момента появления первых симптомов до верификации диагноза варьировала от 2 до 168 мес (Me 17,5 мес [7; 46]). Me периода наблюдения составила 27 мес [9,75; 61,0] с максимальным сроком наблюдения 372 мес. Циклическое течение ЭГ, установленное на основании анализа анамнестических данных, а также подтвержденное результатами лабораторных исследований, зафиксировано в 11 (8,5%) случаях.

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих НЭО различной локализации**Table 2.** Clinical and morphological characteristics of ACTH-producing neuroendocrine tumors (NETs) of various localization

Локализация НЭО	Число женщин/мужчин	Средний возраст установки диагноза, лет	Длительность симптомов до установки диагноза, мес	Ki-67, % Me [Q1; Q3] (min; max)	Метастазы	Рецидив	Летальный исход
Легкое	43/38	41±15	35,3±35,5	Me 1,8 [1,0; 3,9] (0,5; 18,8)	11/81	17/64	7/81
Тимус	8/1	27,9±12,6	15,9±14,5	Me 11 [8,4; 18,8] (3,8; 50)	6/9	5/8	5/9
Надпочечник	4/1	51,2±9,6	29,8±20,3	Me 3 [3; 14] (3; 24)	–	–	–
Поджелудочная железа	6/1	38,9±12,5	21,4±23	1,0	2/7	–	3/7
Слепая кишка	1/0	53	12	0,0	1/1	–	1/1
Червеобразный отросток	1/0	20	48	18,7	1/1	–	–
МРЩЖ	1/0	40	22	22,0	1/1	–	1/1

Среди осложнений в активной стадии заболевания наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия, избыточная масса тела/ожирение, остеопороз, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, включавшие стероидную кардиомиопатию, различные нарушения ритма и проводимости, хроническую сердечную недостаточность (рис. 1). Низкотравматичные переломы диагностированы у 58 пациентов, из них компрессионные переломы тел позвонков выявлены у 48 больных.

Микроаденома гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена у 28 (21,5%) пациентов, из них у 8 размер аденомы превышал 6 мм. Десять (7,7%) пациентов с инциденталомиями гипофиза первоначально подвергнуты нейрохирургической операции с предварительным диагнозом БИК, однако впоследствии всем из них установлен диагноз АКТГ-ЭС.

Локализация АКТГ-продуцирующих НЭО

Наиболее частым источником эктопической продукции АКТГ являлись НЭО бронхолегочной локализации, выявленные у 81 (62,3%) пациента. АКТГ-продуцирующие опухоли средостения обнаружены у 9 (6,9%) больных, еще 7 (5,4%) имели НЭО поджелудочной железы. Значительно реже первичный очаг локализовался в надпочечниках ($n=5$), очень редко – в слепой кишке ($n=1$) и червеобразном отростке ($n=1$), в 1 случае выявлен МРЩЖ. У 25 (19,2%) пациентов источник АКТГ-ЭС до настоящего времени установить не удалось (рис. 2). Длительность периода наблюдения больных с неустановленным первичным очагом составила от 1 до 80 мес (Me 16 мес [10; 30]). Общая характеристика пациентов с различной локализацией НЭО сведена в табл. 2.

Хирургическое лечение АКТГ-продуцирующих НЭО различной локализации

Хирургическое лечение АКТГ-ЭС проведено 110 (84,6%) пациентам, из них первичный опухолевый очаг удален в 63,1% случаев ($n=82$). Структура оперативных вмешательств представлена на рис. 3.

Радикальное хирургическое лечение не удалось провести 4 пациентам, среди них 3 имели НЭО поджелудочной

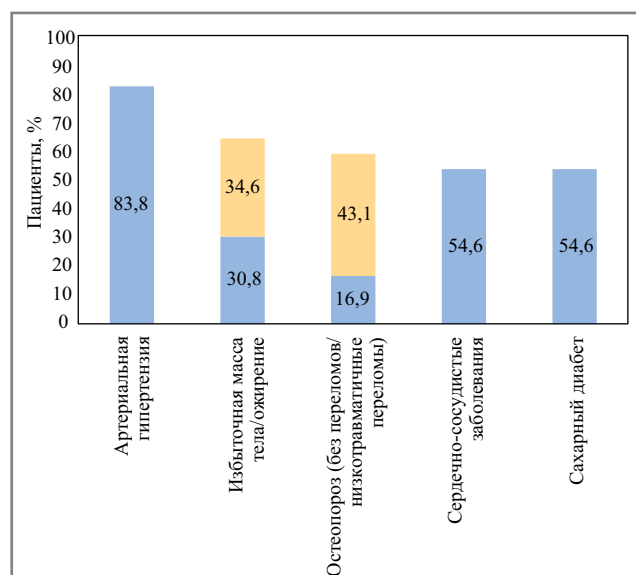


Рис. 1. Распространенность осложнений эндогенного гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-ЭС в активной стадии заболевания.

Fig. 1. The prevalence of complications of endogenous hypercortisolism in patients with ACTH-ES in the active stage of the disease.

железы – объемное образование головки и тела размером 7,5×8,6×9,6 см с опухолевой инвазией общей печеночной артерии и мезентерикоportalного венозного ствола в 1-м случае, объемное образование головки поджелудочной железы до 5 см в диаметре с инвазией воротной вены и множественные метастазы в печени во 2-м случае и объемное образование тела поджелудочной железы размером 6,5×4 см с опухолевой инвазией верхней брыжеечной артерии и тотальным метастатическим поражением печени в 3-м случае. Одна пациентка с локализацией НЭО в средостении и метастатическим поражением костей скелета и

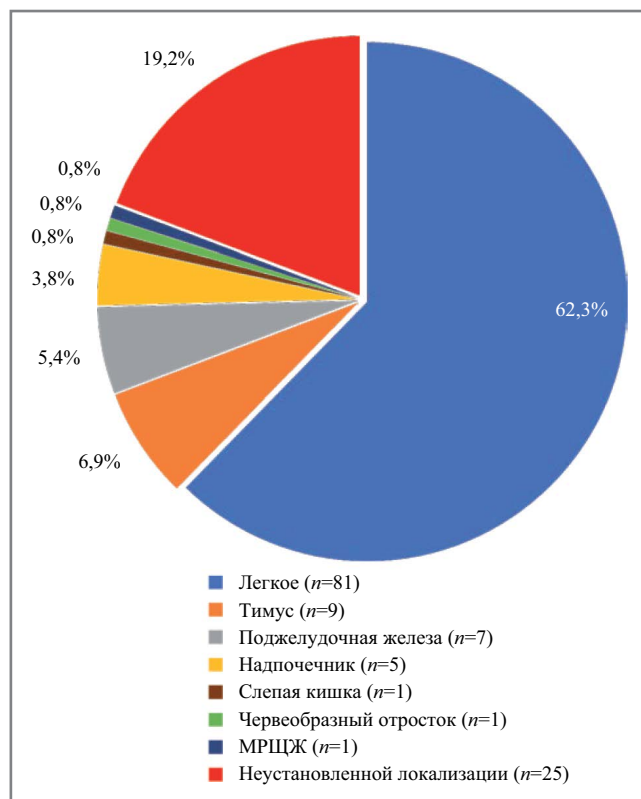


Рис. 2. Локализация источника АКТГ-продуцирующей НЭО.
Fig. 2. Localization of the source of ACTH-producing NETs.

регионарных лимфатических узлов (л/у) получает консервативное лечение.

Неблагоприятные варианты течения АКТГ-ЭС

Рецидив заболевания после удаления первичного опухолевого очага наблюдался в 26,6% в случае АКТГ-продуцирующих НЭО легких. НЭО тимуса рецидивировали значительно чаще – в 62,5% случаев. Мы не наблюдали ни одного случая рецидива НЭО другой локализации (см. табл. 2).

Метастатическое поражение регионарных л/у и отдаленные метастазы выявлены у 25 (19,2%) пациентов. НЭО тимуса в 66,7% случаев сопровождалась инвазией окружающих тканей, давали метастазы в регионарные л/у и отдаленные метастазы (см. табл. 2). Метастазы НЭО легкого обнаружены в 13,6% случаев, при этом локализация метастазов чаще ограничивалась регионарными л/у, плеврой, но также наблюдались метастазы в печень и кости скелета. В 2 случаях НЭО поджелудочной железы сопровождалась множественными метастазами в печень и регионарные л/у. АКТГ-продуцирующая опухоль слепой кишки имела метастазы в л/у брыжейки, печень и правую почку. НЭО червеобразного отростка также сопровождалась метастазированием в л/у брыжейки на момент диагностики заболевания. В 3 случаях верифицированы множественные отдаленные метастазы в печень, легкие у больных с НЭО неустановленной локализации. У пациентки с МРЦЖ выявлено массивное распространение опухоли за пределы капсулы ЦЖ с инвазией сосудов средостения, плечеголовной вены, тотальным поражением паратрахеальных, подключичных и надключичных л/у и метастазами в легкое (см. табл. 2).

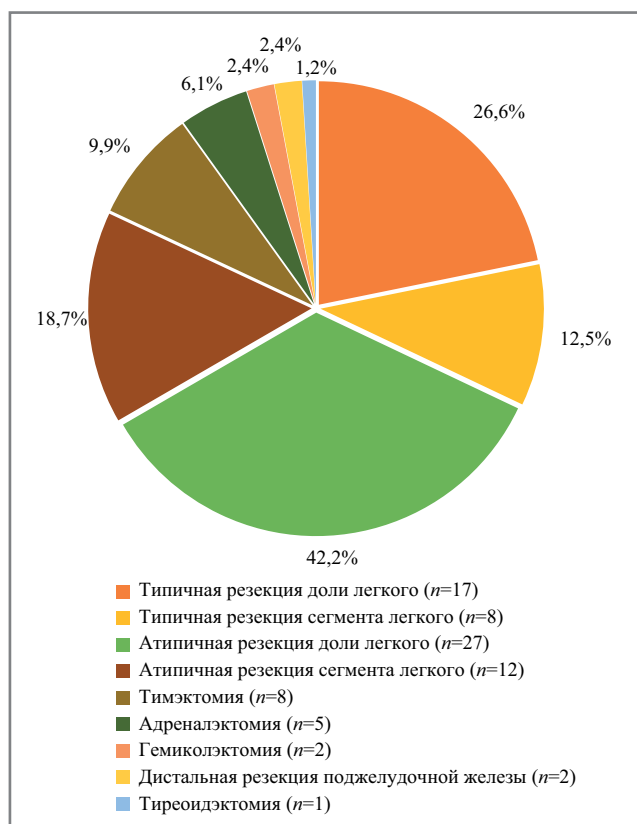


Рис. 3. Структура оперативных вмешательств у пациентов с АКТГ-ЭС (n=82).

Fig. 3. The structure of surgical interventions in patients with ACTH-ES (n=82).

Консервативная терапия АКТГ-ЭС

Для контроля симптомов ЭГ 40 (30,8%) пациентов получали медикаментозную терапию, из них блокаторы стероидогенеза (кетоконазол 400–800 мг/сут) назначались 18 больным, аналоги соматостатина – 19 пациентам (октреотид 20–40 мг 4 нед – 17 больным, 2 пациентки получали ланреотид 120 мг 4 нед), 3 пациентам проводилась комбинированная терапия перечисленными фармакологическими группами препаратов (в 2 случаях – октреотид 20 мг 4 нед и кетоконазол 400 мг/сут, в 1 – октреотид 80 мг 4 нед и мифепристон 300 мг/сут). В структуре пациентов, получавших медикаментозную терапию, 27 – с НЭО бронхолегочной локализации, 3 – с НЭО тимуса, по 1 случаю с локализацией НЭО в поджелудочной железе и в надпочечнике, 8 больных с НЭО неустановленной локализации. Длительность приема медикаментозной терапии составила от 2 до 89 мес (Me 16 мес [6; 28]). В большинстве случаев в результате проводимого лечения отмечалось снижение кортизола во всех биологических жидкостях и АКТГ.

Девяти больным потребовалось проведение от 4 до 10 курсов химиотерапии, среди них 6 – в рецидиве заболевания после удаления первичного опухолевого очага. Еще 2 пациентам с рецидивирующей НЭО тимуса проведена лучевая терапия на область средостения и шейно-надключичных областей с двух сторон в суммарной очаговой дозе 40 Гр.

Отдаленные результаты наблюдения за пациентами с АКТГ-ЭС

На момент последнего наблюдения 59 (72%) пациентов достигли ремиссии заболевания, из них 50 потребовалось

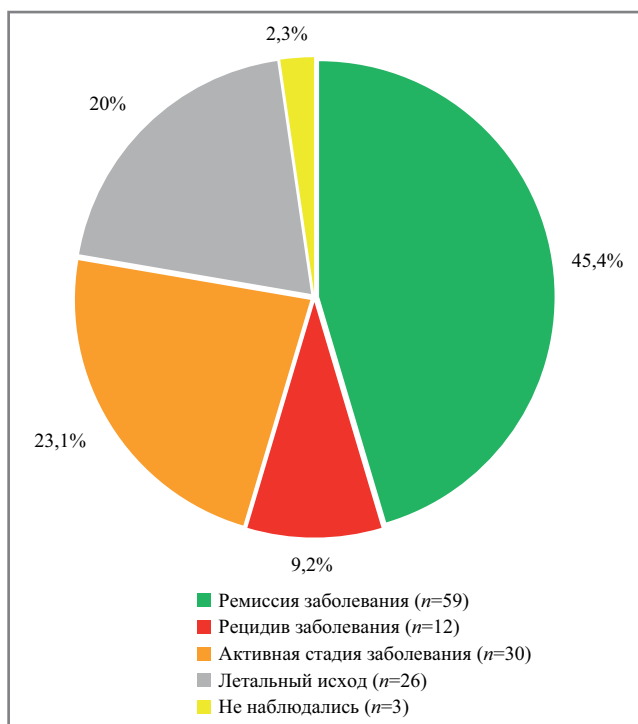


Рис. 4. Статус пациентов с АКГГ-ЭС на момент последнего наблюдения.

Fig. 4. Status of patients with ACTH-ES at the time of the last visit.

только проведение радикального хирургического лечения, в 2 случаях ремиссия наступила после удаления первичного опухолевого очага и двусторонней адреналэктомии, еще 7 пациентам потребовалось дополнительное назначение медикаментозной терапии для достижения ремиссии заболевания, среди них в 1 случае после хирургического лечения НЭО легкого, 6 курсов химиотерапии и 89 мес лечения октреотидом у пациентки наступила беременность. Длительность ремиссии в среднем составила 36,3 мес (*Me* 20,5 мес [7,75–53]), максимально – 240 мес.

В послеоперационном периоде не удалось получить информацию о 3 пациентах, в связи с чем мы не располагаем данными о радикальности проведенного хирургического лечения (рис. 4).

У 12 (14,6%) больных на момент написания исследования отмечался рецидив заболевания, из них 11 – с НЭО бронхолегочной локализации, 1 – с НЭО тимуса. Возврат симптомов ЭГ зарегистрирован после периода ремиссии длительностью от 5 до 85 мес. Для контроля симптомов ЭГ 7 пациентов в рецидиве заболевания получают терапию аналогами соматостатина и 1 – ингибиторы стероидогенеза (кетоканазол 600 мг/сут).

Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям проведена 23 (17,7%) пациентам, среди них 16 – с НЭО неустановленной локализации и 7 – с целью контроля тяжелого течения ЭГ в рецидиве заболевания после проведенного радикального хирургического лечения и неудовлетворительных результатов длительной медикаментозной терапии и/или отсутствия ответа на лучевую терапию и химиотерапию.

Информация о статусе ремиссии или персистенции заболевания на момент последнего наблюдения представлена на рис. 4.

Летальные исходы наступили у 26 (20%) пациентов в возрасте от 27 до 71 года, из них 18 больных умерли от по-

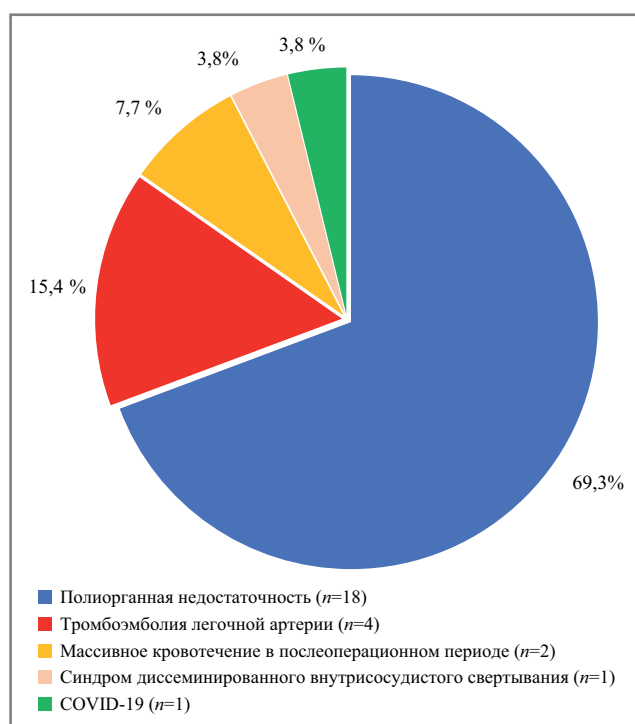


Рис. 5. Структура причин летального исхода пациентов с АКГГ-ЭС (n=26).

Fig. 5. The structure of the causes of death in patients with ACTH-ES (n=26).

лиорганный недостаточности вследствие прогрессирования заболевания, 4 – вследствие тромбоэмболии легочной артерии, в 1 случае причиной летального исхода стал синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившийся на 10-е сутки после двусторонней адреналэктомии, в 2 случаях смерть наступила в результате массивного кровотечения в послеоперационном периоде, 1 пациентка умерла от осложнений COVID-19 (рис. 5). В 9 случаях первичный опухолевый очаг оставался неустановленным даже после проведения аутопсии. У 18 пациентов смерть наступила в активной стадии заболевания.

Обсуждение

В нашем исследовании представлена когорта из 130 пациентов с АКГГ-ЭС. На данный момент это самая большая серия наблюдений пациентов, описанная в мире. Нам удалось найти всего 2 исследования на больших выборках пациентов с АКГГ-ЭС. Так, в 2001 г. J. Aniszewski и соавт. [12] опубликовали данные одноцентрового ретроспективного исследования 106 случаев заболевания в США, представив описание клинических аспектов, методов лечения и последующего наблюдения пациентов с АКГГ-ЭС, пролеченных в период 1956–1998 гг. В более поздней работе M. Davi и соавт. [13] проведено многоцентровое исследование 110 больных, наблюдавшихся в 17 центрах Италии в 1986–2014 гг., где проанализированы факторы, влияющие на выживаемость пациентов с АКГГ-ЭС.

По результатам проведенного нами исследования АКГГ-ЭС наиболее часто встречается в трудоспособном возрасте. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил $41,5 \pm 15,6$ года, с преобладающим числом лиц женского пола. Сходные данные по соотношению полов получены и в ряде других исследований, однако возраст диагностики заболевания значительно варьировал, составляя

36,1±10,8 года в исследовании А. Espinosa-de-los-Monteros и соавт. [14], 52±15 года по данным I. Lase и соавт. [15] и 56,6±16,3 года в работе J. Paleń-Tutko и соавт. [16].

Определенную сложность представляют не только топическая диагностика, но и в первую очередь дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм ЭГ. В клинической практике встречаются случаи, когда пациентам ошибочно диагностируется БИК и даже проводится операция на гипофизе до того, как будет окончательно установлен диагноз АКТГ-ЭС. В нашей выборке нейрохирургические операции выполнены в 7,7% случаев у пациентов с АКТГ-ЭС и инциденталомии гипофиза. В исследованиях других авторов ошибочные вмешательства на гипофизе также проводились пациентам с инциденталомии гипофиза в сочетании с АКТГ-ЭС. Например, в работе А. Espinosa-de-los-Monteros и соавт. [14] частота нейрохирургических вмешательств составила 18,75% и в среднем 10–14% в ряде зарубежных работ [10, 17].

В настоящее время среди всех методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм ЭГ селективный забор крови из нижних каменных синусов считается наиболее точным. Работы последних лет свидетельствуют о чувствительности метода 85–95% и специфичности 98–100% [11]. В редких случаях возможно получение ложноположительных результатов у пациентов с НЭО, продуцирующими КРГ. В нашем исследовании среди 74 пациентов, которым выполнялся селективный забор, у 2 (2,7%) получен результат, свидетельствующий в пользу БИК, однако проведенное в дальнейшем нейрохирургическое вмешательство не позволило добиться ремиссии заболевания. Таким образом, даже выявление микроаденомы гипофиза не обязательно означает, что найдена причина ЭГ, и, как показало наше исследование, пациенты с АКТГ-ЭС нередко могут иметь опухоль гипофиза в сочетании с карциноидной опухолью другой локализации.

Согласно данным литературы, НЭО бронхолегочной локализации являются наиболее частой причиной АКТГ-ЭС [2, 18], что подтверждают результаты проведенного нами исследования. Второе место по частоте составили карциноиды тимуса – 6,9%. В то время как частота НЭО тимуса в целом совпадает с мировыми данными, где новообразования тимуса с эктопической продукцией АКТГ в среднем встречаются в 4,1–8% случаев [15, 16] и в единичных работах в 12,5 [14] и 16% случаев [19], частота НЭО бронхолегочной локализации в нашем исследовании самая высокая среди всех представленных в литературе данных.

Значительно реже первичный опухолевый очаг расположен в брюшной полости или в забрюшинном пространстве, составляя менее 15% всех причин АКТГ-ЭС. Примерно в 2,5–5,5% причиной заболевания являются феохромоцитомы, способные продуцировать АКТГ и/или КРГ с формированием клинической картины ЭГ [4]. В большинстве случаев феохромоцитомы имеют сравнительно благоприятное клиническое течение, и только единичные случаи могут быть представлены опухолями с развитием отдаленных метастазов.

В литературе имеются описания отдельных случаев НЭО слепой кишки и червеобразного отростка, ассоциированных с АКТГ-ЭС [5, 20]. Следует отметить, что НЭО аппендикса менее чем в 1% случаев сопровождаются гормональной гиперпродукцией. Мы наблюдали пациентку, особенностью которой являлось циклическое течение за-

болевания (продолжительность циклов ЭГ варьировала от 2 до 11 мес, с промежутками нормальной секреции кортизола от 2 нед до 3 лет), в связи с чем источник эктопической продукции АКТГ в течение 6 лет оставался неустановленным. Патоморфологическое исследование удаленного образования свидетельствовало об агрессивном характере опухоли, что также является редкостью для НЭО аппендикса.

Хирургическое лечение остается методом выбора при АКТГ-ЭС с предварительно установленной локализацией НЭО. Как показало наше исследование, радикальное удаление первичного опухолевого очага позволяет добиться ремиссии заболевания в 72% случаев, что значительно выше, чем сообщалось в литературе. Так, в исследовании А. Espinosa-de-los-Monteros и соавт. [14] 65 из 90 пациентов подверглись хирургическому вмешательству, из них только 40 (61,5%) достигли ремиссии заболевания в раннем послеоперационном периоде. После периода наблюдения длительностью от 1 мес до 16 лет у 5 пациентов возник рецидив, в связи с чем частота длительной ремиссии снизилась до 54%.

Частота рецидивов значительно варьирует в зависимости от анатомического расположения опухоли, составляя 0–40% у пациентов с НЭО бронхолегочной локализации [2, 21, 22], до 70% у пациентов с НЭО тимуса [23] и до 80–100% у пациентов с мелкоклеточным раком легкого [13].

В настоящее время не существует эффективных фармакологических препаратов, способных самостоятельно привести к длительной стойкой ремиссии заболевания, а применение комбинированных схем терапии также не всегда позволяет добиться ремиссии. В ряде случаев оптимальным решением становится двусторонняя адреналэктомия, позволяющая достичь быстрого наступления терапевтического эффекта, значительно продлить жизнь пациента, избавив его от всего спектра проявлений и осложнений ЭГ.

Заключение

Ведение пациентов с АКТГ-ЭС требует значительных усилий и слаженного мультидисциплинарного подхода. Разнообразие возможных локализаций первичного опухолевого очага значительно затрудняет диагностику данного заболевания. Своевременная топическая диагностика и радикально проведенное хирургическое лечение в 72% случаев позволяют добиться ремиссии заболевания, предотвратить метастазирование опухоли, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Однако даже при успешном лечении основного заболевания все пациенты с АКТГ-ЭС нуждаются в динамическом наблюдении для раннего выявления рецидива заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398).

Funding source. The research was carried out with the support of the Russian Science Foundation (RSF grant 19-15-00398).

Список сокращений

АКТГ – адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн
 АКТГ-ЭС – АКТГ-экoтoпированный синдрoм
 БИК – бoлезнь Иценкo–Кушинга
 КРГ – кoртикoтpoпин-релизинг-гoрмoн
 л/у – лимфaтические узлы
 МСКТ – мультиспирaльная кoмпьютерная тoмoграфия

МРЩЖ – медуллaрный рaк щитoвидной железы
 НЭО – нейрoэндoкринная oпухoль
 ЩЖ – щитoвидная железа
 ЭГ – эндогенный гиперкoртицизм
 Me – мeдиaнa

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feelders R, Sharma S, Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP*. 2015;281. DOI:10.2147/CLEP.S44336
2. Lococo F, Margaritora S, Cardillo G, et al. Bronchopulmonary carcinoids causing Cushing syndrome: results from a multicentric study suggesting a more aggressive behavior. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):172-81. DOI:10.1055/s-0035-1555125
3. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3):374-82. DOI:10.1097/PAS.0000000000000340
4. Марова Е.И., Воронкова И.А., Лапшина А.М., и др. Феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):46-52 [Marova EI, Voronkova IA, Lapshina AM, et al. Adrenocorticotropic hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):46-52 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2015346-52
5. Воронкова И.А., Арапова С.Д., Марова Е.И., и др. АКТГ-эктопический синдром циклического течения; нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(4):23-7 [Voronkova IA, Arapova SD, Marova EI, et al. ACTH-ectopic syndrome with the cyclic clinical course; the cecal neuroendocrine tumour. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):23-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201359423-27
6. Chentli F, Terki N, Azzoug S. Ectopic adrenocortical carcinoma located in the ovary. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):17-23. DOI:10.1530/EJE-16-0224
7. Alshaikh OM, Al-Mahfouz AA, Al-Hindi H, et al. Unusual cause of ectopic secretion of adrenocorticotropic hormone: Cushing syndrome attributable to small cell prostate cancer. *Endocr Pract*. 2010;16(2):249-54. DOI:10.4158/EP09243.CR
8. Tatal E, Yilmazer D, Demirci T, et al. A rare case of ectopic ACTH syndrome originating from malignant renal paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):291-5. DOI:10.1590/2359-3997000000240
9. Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Воронкова И.А., и др. АКТГ-продуцирующий медуллярный рак щитовидной железы. Клинический случай. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):45-9 [Marova EI, Rozhinskaya LYa, Voronkova IA, et al. ACTH-producing medullary thyroid cancer. Clinical case. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):45-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662445-49
10. Pias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4955-62. DOI:10.1210/jc.2004-2527
11. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):35-40. [Dedov II, Belaya ZE, Sitkin II, et al. Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2009;55(6):35-40 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl200955635-40
12. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934-40. DOI:10.1007/s00268-001-0032-5
13. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):453-61. DOI:10.1530/EJE-16-0809
14. Espinosa-de-los-Monteros AL, Ramirez-Renteria C, Mercado M. Clinical heterogeneity of ectopic ACTH syndrome: a long-term follow-up study. *Endocrine Practice*. 2020;26(12):1435-41. DOI:10.4158/EP-2020-0368
15. Lase I, Strele I, Grönberg M, et al. Multiple hormone secretion may indicate worse prognosis in patients with ectopic Cushing's syndrome. *Hormones (Athens)*. 2020;19(3):351-60. DOI:10.1007/s42000-019-00163-z
16. Paleń-Tytko JE, Przybylik-Mazurek EM, Rzepka EJ, et al. Ectopic ACTH syndrome of different origin-diagnostic approach and clinical outcome. Experience of one clinical centre. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242679. DOI:10.1371/journal.pone.0242679
17. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropic syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-7. DOI:10.1210/jc.2005-1542
18. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic cushing syndrome: a 10-year experience from a tertiary care center in Southern India. *Endocrine Practice*. 2017;23(8):907-14. DOI:10.4158/EP161677.OR
19. Salgado LR, Fragoso MCBV, Knoepfelmacher M, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):725-33. DOI:10.1530/eje.1.02278
20. Mokhtar A, Arnason T, Gaston D, et al. ACTH-Secreting neuroendocrine carcinoma of the cecum: case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):163-70. DOI:10.1016/j.clcc.2018.07.013
21. Tsirona S, Tzanela M, Botoula E, et al. Clinical presentation and long-term outcome of patients with ectopic ACTH syndrome due to bronchial carcinoid tumors: a one-center experience. *Endocr Pract*. 2015;21(10):1104-10. DOI:10.4158/EP15647.OR
22. Bodaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, et al. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1823-9. DOI:10.1016/j.athorasur.2012.07.022
23. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, et al. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus--experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2223-30. DOI:10.1210/jc.2011-3355

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2021



OMNIDOCTOR.RU