

АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы)

Н.С. Кузнецов, Н.В. Латкина, Е.А. Добрева

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед наук, заведующий отделом хирургии эндокринных органов ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Латкина Н.В. – канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Добрева Е.А. – аспирант ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

АКТГ-эктопированный синдром является одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане вариантов эндогенного гиперкортицизма. Развитие данного синдрома вызывают внегипофизарные опухоли различного гистогенеза и локализации, продуцирующие адренкортикотропный гормон (АКТГ), и реже – кортикотропин-рилизинг-гормон. В подавляющем большинстве случаев источником эктопической продукции АКТГ являются карциноидные опухоли бронхов (36–46%), овсяноклеточный рак легких (18–20%), медуллярный рак щитовидной железы (3–7%), феохромоцитома (9–23%). Гораздо реже встречаются опухоли других локализаций (поджелудочная железа, вилочковая и околоушная железы, яичники, матка, предстательная железа, толстая кишка, желудок, пищевод и др.). Значительная часть этих опухолей характеризуется агрессивным течением со склонностью к метастазированию и развитию рецидивов. В настоящий момент немногочисленны и противоречивы данные о сравнительной оценке эффективности методов топической диагностики в поиске очага АКТГ-эктопической секреции, в связи с чем существует острая необходимость разработки оптимального и наиболее эффективного алгоритма диагностических мероприятий для выяснения распространенности опухоли при АКТГ-эктопированном синдроме. До сих пор обсуждаются и уточняются показания к операции, сроки проведения и объем хирургического вмешательства, эффективность операции, причины и частота рецидивов. Существующие сложности диагностики, а также отсутствие единого подхода к лечению этого заболевания в комплексе нередко приводят к прогрессированию и развитию большого числа серьезных нарушений функций органов, вплоть до инвалидизации, что в свою очередь не приводит к значимому улучшению качества жизни пациента и заставляет обратить особое внимание на изучение данной патологии.

Ключевые слова: АКТГ-эктопированный синдром, хирургическое лечение, рецидив.

Ectopic ACTH syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment (review of the literature)

N.S. Kuznetsov, N.V. Latkina, E.A. Dobreva

Federal State Institution Endocrinology Research Center of Health Ministry of Russian Federation Healthcare and Social Development Ministry (FSI ERS), Moscow

Kuznetsov N.S. – MD PhD, professor, head of surgery department of FSI ERS; Latkina N.V. – MD PhD, surgeon, surgery department of FSI ERS; Dobreva E.A. – P.G. of FSI ERS.

Diagnosis and treatment of ectopic ACTH-syndrome currently is one of the most challenging problems among other forms of endogenous hypercorticism. This syndrome is associated with presence of extrapituitary tumors characterized with different histogenesis and localization, which produce adrenocorticotrophic hormone (ACTH), or – rarely – corticotrophin-releasing hormone. In most cases the ectopic synthesis of ACTH is performed in bronchial carcinoid tumors (36–46%), oat cell cancer (18–20%), medullary thyroid cancer (3–7%), pheochromocytoma (9–23%), other sites are infrequent (pancreas, thymus, parotid gland, ovaries, uterus, prostate, colon, stomach, esophagus, etc.). Much of these tumors are aggressive and are characterized with propensity to metastasize and relapse.



Кузнецов Николай Сергеевич – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. Тел. (499) 124-34-22

Currently there are few contradictory data on the comparative evaluation of the effectiveness of methods of topical diagnosis of the source of ectopic ACTH-secretion, and therefore there is an urgent need to develop an optimal and most efficient algorithm for diagnostic procedures to determine the extent of the tumor in patients with ectopic ACTH-syndrome.

Indications for surgery, timing and extent of surgical intervention, the effectiveness of the operation, the causes and frequency of relapses are still discussed.

The present difficulties of diagnosis, as well as the lack of a unified approach to the treatment of this disease in the complex, often lead to the progression and development of a large number of serious complications functions of up to disability, which in turn does not lead to significant improvement of quality of life. Thus further research is necessary to study of this disease.

Key words: *ectopic ACTH-syndrome, surgical treatment, relapse.*

Эктопическая секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) – первый идентифицированный паранеопластический эндокринный синдром. Синдром эктопической продукции АКТГ является одним из вариантов эндогенного гиперкортицизма и представляет собой тяжелое многосимптомное заболевание, обусловленное наличием опухоли эндокринной системы или внеэндокринной локализации (апудомы), секретирующей кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), АКТГ или АКТГ-подобные вещества.

Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функцию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная выработка кортикостероидов обуславливает генез 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. АКТГ-секретирующие опухоли разнообразны по локализации, морфологическому строению и степени злокачественности [2, 4]. Большинство этих опухолей характеризуются агрессивным течением со склонностью к метастазированию и развитию рецидивов. Первый случай эктопированных гормонопродуцирующих опухолей был описан в 1928 г. в журнале *Lancet* у пациента с овсяноклеточным раком легкого, но лишь в 1960 г. была установлена связь между АКТГ-зависимым синдромом Кушинга и некоторыми внегипофизарно расположенными опухолями. Позже выяснилось, что некоторые типы эндокринных и неэндокринных опухолей обла-

дают способностью к секреции веществ, которые в норме секретируются тканями, из которых они происходят [18]. Частота эндогенного гиперкортицизма составляет примерно 1,2–1,7 млн случаев в год. АКТГ-эктопированный синдром, составляя 15% от всех случаев синдрома Кушинга [3], встречается с частотой примерно 1 на 1 млн населения [8]. Таким образом, больные с этим синдромом составляют небольшой, но значительный процент среди пациентов с клиническими проявлениями гиперкортицизма [8, 17].

АКТГ-эктопированный синдром – это классический паранеопластический синдром, который может быть связан с множеством солидных опухолей, в большинстве своем нейроэндокринной природы, включая агрессивные явные опухоли, такие как мелко-клеточный рак легкого (27%), и скрытые опухоли, как, например, бронхиальный карциноид (21%).

В настоящее время предлагается классифицировать АКТГ-эктопированный синдром как явный, когда источник секреции обнаруживается при первичных исследованиях, и скрытый, когда у пациента с явной внегипофизарной продукцией АКТГ источник секреции изначально выявить не удастся [16, 17]. В одном значительном ретроспективном исследовании было показано, что у 14 (1,7%) из 840 пациентов с мелко-клеточным раком легких был диагностирован АКТГ-эктопированный синдром, ассоциированный со слабым ответом на химиотерапию и низкой продолжительностью жизни [18, 30]. Среди всех рассматривавшихся наблюдений АКТГ-эктопированного синдрома наихудший прогноз был характерен для случаев, вызванных мелко-клеточным раком легкого.

Для клинической ясности следует отметить, что термин “АКТГ-эктопированный синдром” также включает более редкие состояния, при которых синдром Кушинга поддерживается эктопической продукцией пептидов, таких как КРГ и бомбезин, которые напрямую или косвенно стимулируют функцию надпочечников.

Постановка диагноза при подозрении на синдром Кушинга включает 3 шага: подтверждение гиперкортицизма, дифференциальная диагностика между АКТГ-независимыми и АКТГ-зависимыми вариантами синдрома Кушинга и между гипофизарной и внегипофизарной (эктопической) секрецией АКТГ [17, 30].

Различные опухоли могут вызывать АКТГ-эктопированный синдром, особенно происходящие из нейроэндокринных клеток, обладающих способностью продуцировать и накапливать биологически активные соединения и/или пептидные гормоны, участвующие в регуляции жизненно важных функций организма и имеющие общее эмбриональное происхождение (клетки АПУД-системы) [18]. Наиболее частыми являются клетки мелкоклеточного рака легких (9–28%), карциноиды, особенно легких (26–45%), тимуса (5–16%) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (1–6%) – опухоли из клеток островков Лангерганса (5–13%), феохромоцитомы (2–13%), медуллярный рак щитовидной железы (2–7%), аденокарциномы ЖКТ (7–10%), диссеминированные (1–6%) и локализованные (2–4%) нейроэндокринные опухоли, а также другие опухоли (2–12%), включая параганглиому, нейробластому, рак предстательной железы, желудка, яичника, шейки матки, толстой кишки, аноректальной области.

По данным литературы, менее чем в 1% случаев источниками АКТГ-эктопической секреции могут быть опухоли пищевода, почки, печени, гортани, желчного пузыря, кожи, клеток Лейдига, молочной железы, слюнной железы, мезотелиомы, лейкозы и лимфомы [5].

Все они могут быть связаны с эктопированным синдромом Кушинга, однако в 12–25% случаев источник остается невыявленным (скрытый АКТГ-эктопированный синдром) [31].

В прошлом мелкоклеточный рак легкого считался наиболее частой причиной АКТГ-эктопированного синдрома [2]. Однако в недавно проведенных исследованиях его роль в развитии данной нозологии была пересмотрена и значительно сокращена в пользу опухолей других локализаций [12, 24]. Будучи источником возникновения 45% опухолей, легкие до сих пор остаются наиболее частым источником эктопической секреции АКТГ: мелкоклеточный рак легкого составляет примерно 9,8% от всех опухолей легких, 20–25% от всех бронхогенных опухолей легких и встречается с частотой 8,5 на 100 тыс. населения [22].

Наиболее распространенными нейроэндокринными опухолями можно считать карциноидные. Карциноид может локализоваться и в легочной паренхиме, и в бронхах, что, по аналогии с раком легкого, предопределяет выделение центральной и периферической клинико-анатомических форм этой опухоли. Клинические проявления определяются уровнем поражения бронха, степенью нарушения легочной вентиляции. Несмотря на секрецию опухолью гормонов и биологически активных веществ, карциноидный синдром наблюдается лишь у 1–5% больных и характеризуется жалобами на приступы жара или приливов крови к голове, шее, рукам; проявлениями бронхоспазма, диареи, дерматозов, в некоторых случаях – расстройствами сознания. Частота карциноидов колеблется от 1 до 8 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет. Бронхиальный карциноид встречается с частотой 1,57 на 100 тыс. населения, при этом соотношение представителей европеоидной и негроидной расы составляет 9 : 20, а азиатов и неазиатов – 13 : 25, причем несмотря на то, что 80–90% случаев приходится на пациентов на 5-м и 6-м десятилетии жизни, этот тип рака легкого является наиболее частым у детей [16]. При исключении из исследования мелкоклеточного рака легких частота бронхиального карциноида достигла 32% от всех случаев АКТГ-эктопированного синдрома. Впервые частота бронхиальных карциноидов оказалась выше, чем мелкоклеточного рака легких.

Таким образом, более чем в половине случаев источником АКТГ-эктопированного синдрома являются опухоли в легком или тимусе, из оставшейся половины в 2/3 случаев источник располагается в щитовидной железе и надпочечниках, а в 1/3 – в абдоминальной области [преимущественно локализуясь в поджелудочной железе (8%) и кишечнике (4%)] [18]. Нейроэндокринные опухоли тимуса, связанные с АКТГ-эктопированным синдромом, встречаются у людей от 4 до 64 лет, причем пик приходится на возраст 20–40 лет, с одинаковым распределением процентного соотношения среди представителей мужского и женского пола. Опухоли из клеток островков Лангерганса и медуллярный рак щитовидной железы, связанные с АКТГ-эктопированным синдромом, обычно крупных размеров и метастазируют в печень к моменту диагностирования синдрома Кушинга. Таким образом, при опухолях данной локализации не было ни одного случая скрытого АКТГ-эктопированного синдрома [20]. Медуллярный рак щитовидной железы составляет от 5 до 7% всех новообразований щитовидной железы [23]. Эти опухоли обычно функциональны и обладают способностью секретировать наряду с АКТГ другие биологически активные субстанции, с характерными клиническими проявлениями, а потому редко именно “кушингоидные” проявления являются причиной первого обращения к врачу [1, 4].

Хотя мелкоклеточный рак легких до сих пор остается наиболее частой причиной АКТГ-эктопированного синдрома, он крайне редко (около 1,6–4,5%) манифестирует явной гиперкортизолемией, что, возможно, ассоциировано с повышенной коморбидностью. Несмотря на тщательное обследование и длительное (до 10 лет) наблюдение, по данным А.М. Isidori и соавт., у значительного числа пациентов (12,5%) источник АКТГ-эктопированной опухоли остается невыясненным [19]. Aniszewski и соавт. показали, что лишь 12% пациентов имеют потенциально резецируемую опухоль, локализация которой может быть обнаружена на момент постановки диагноза [6]. В одних исследованиях этот показатель достигает 19% (хотя период наблюдения при них короче [18]),

в других же удельный вес скрытых форм АКТГ-эктопированного синдрома варьирует от 8 до 32%, что связано с появлением новых технических возможностей. Уменьшение процента скрытых форм в последних исследованиях достигается благодаря появлению новых визуализирующих методов диагностики. Важно отметить, что диагноз скрытого АКТГ-эктопированного синдрома, как отмечено в его определении, является диагнозом исключения, после длительного обследования при сохраняющейся гиперкортизолемии.

В таких случаях должен быть применен максимум усилий для установления локализации источника эктопической секреции АКТГ, даже если на это потребуются несколько лет, так как зачастую при аутопсии обнаруживаются ранее не подозреваемые источники [17].

После биохимического подтверждения АКТГ-эктопированного синдрома оптимальное лечение включает локализацию и удаление АКТГ-секретирующей опухоли [24]. Сложность диагностики эктопированных опухолей связана с тем, что большая часть этих образований имеет небольшие размеры и, таким образом, они могут быть пропущены при применении стандартных методик исследования (рентгенография, УЗИ, КТ или МРТ), однако, по данным ряда авторов [16], раннее применение 2–3-миллиметровой мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) высокого разрешения позволяет обнаруживать данные опухоли в большинстве случаев, что подтверждается наблюдениями [17] об уменьшении доли скрытых форм АКТГ-эктопированного синдрома с 32 до 8%. По другим данным, у значительного числа пациентов (12,5%) источник эктопической продукции АКТГ остается невыясненным [9, 34]. Согласно последним данным, изотопные исследования, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и скintiграфия с октреотидом, значительно повышают точность диагностики локализации и стадирования процесса [27]. Было показано, что скintiграфия с ^{111}In -октреотидом может помочь в идентификации источника АКТГ-эктопированного синдрома у большинства пациентов с нейроэндокринными опухолями, включая бронхиальный карциноид [11], так

как при использовании данной методики могут быть обнаружены новообразования бронхов диаметром менее 1 см [9]. В крупном европейском мультицентровом исследовании 350 пациентов с карциноидами и опухолями из клеток островков Лангерганса были обследованы с помощью сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом. Данный метод исследования позволил обнаружить 87% карциноидов, 73% гастрином и несекретирующих опухолей из клеток островков Лангерганса, 46% инсулином, 88% ВИПом, все 5 глюкагоном и ни одной из 2 соматостатином [19]. Однако должны быть четкие показания к применению этой методики, так как при прямом сравнении было показано, что сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом позволяет обнаружить меньшее число опухолей, чем МСКТ [14]. По мнению ряда авторов, ПЭТ и ПЭТ-КТ должны стать важнейшими диагностическими методами в эндокринной онкологии. Однако в небольшом числе проведенных исследований ПЭТ не обнаружила опухолей, которые оказались «скрытыми» для традиционных методов исследования [11]. Таким образом, у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом ПЭТ остается дополнительным методом исследования, применяющимся только тогда, когда источник эктопической секреции АКТГ не удается выявить традиционными методами исследования [28].

Таким образом, обнаружение локализации эктопированных АКТГ-секретирующих опухолей до сих пор остается крайне тяжелой процедурой для эндокринологов, в связи с этим остается открытым вопрос поиска наиболее эффективного метода диагностики применительно к данной предметной области. Важно отметить, что как можно более раннее обнаружение и удаление эктопированной АКТГ-продуцирующей опухоли является ключевым моментом в ведении этих пациентов, так как это позволит избежать проведения билатеральной адреналэктомии в последующем и снизить риск возникновения метастазов [30].

Локализация эктопированных АКТГ-продуцирующих опухолей зачастую представляет непростую задачу и остается проблемой для эндокринологов. Оптимальным методом

лечения АКТГ-эктопированного синдрома является резекция или полная деструкция АКТГ-секретирующей опухоли – цель, которая не всегда может быть достигнута. Aniszewski и соавт. показали, что лишь 12% пациентов имеют потенциально резецируемую опухоль, локализация которой может быть обнаружена на момент постановки диагноза [6]. Однако по последним данным вероятность излечения составляет до 40% у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, а вероятность полной ремиссии составляет 80% [18]. В последнее время отмечается рост частоты излечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом – если в 2001 г. по данным клиники Mayo, этот показатель составил 12%, то в 2005 г. возрос до 29% [6]. В случаях немелкоклеточного рака легких эктопированные АКТГ-секретирующие опухоли значительно менее агрессивны и основной терапевтической задачей становится контроль гиперкортицизма. Пациентам, которые не могут перенести хирургическое вмешательство, и больным с нерезецируемой первичной опухолью показано применение ингибиторов стероидогенеза, таких как аминоглутетимид, кетоконазол, метирапон или этомидат, и антагонистов глюкокортикоидов, таких как мифепристон [11, 13], до начала цитотоксической терапии. Крайне важным является то, чтобы все пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом получали один или несколько адренолитиков для поддержания нормального уровня кортизола в крови. Предпочтение отдается кетоконазолу и метирапону благодаря их эффективности и относительной безопасности, кроме того, метирапон дает быстрый терапевтический эффект. При неэффективности метирапона и кетоконазола у тяжелых пациентов инфузии этомидата в комбинации с терапией гидрокортизоном стабилизируют уровень кортизола и являются безопасным средством контроля гиперкортицизма в периоперационном периоде [17]. Лечение ингибиторами синтеза глюкокортикоидов следует начинать до цитотоксической химиотерапии [38], однако затем может потребоваться титрование дозировок или добавление адекватной гормонозаместительной терапии. Агонисты соматостатина и дофамина демон-

стрируют хорошие результаты, так как некоторые опухоли экспрессируют рецепторы к ним, однако являются лишь адьювантной терапией [16, 28]. В случае скрытого АКТГ-эктопированного синдрома ввиду того, что первичная опухоль не может быть обнаружена или резецирована, вариантом долгосрочного лечения является хирургическая билатеральная адреналэктомия [17]. При невозможности выполнения билатеральной адреналэктомии показано лечение митотаном. Митотан является дериватом дихлордифенилтрихлорэтана, который вызывает прямой некроз и атрофию обоих надпочечников. Он также ускоряет метаболизм кортизола в периферических тканях. Таким образом, в итоге его применение равносильно хирургической адреналэктомии. По последним данным, частота 5-летней выживаемости пациентов, подвергшихся билатеральной адреналэктомии, составляет 66–70% [40]. Билатеральная адреналэктомия обеспечивает быстрый клинико-лабораторный контроль гиперкортицизма [15]. Это оказывается полезным не только при лечении скрытых опухолей, но также и у пациентов с рецидивирующими опухолями, которые не могут быть резецированы. По данным одного исследования, у 7 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, которым не проводилось хирургическое лечение, продолжительность жизни составила не более 1 года. Тогда как в другой группе из 16 пациентов, которым была проведена билатеральная или унилатеральная полная адреналэктомия, наблюдалось очевидное разрешение имеющих симптомов и клинических проявлений, а уровни выживаемости распределились по нескольким категориям: 1-летняя выживаемость составила 67%, 2-летняя – 41% и 5-летняя – 15% [25]. Aniszewski и соавт. обнаружили, что средняя выживаемость пациентов без хирургического вмешательства составила 0,6 года, что было значительно меньше, чем в группе пациентов, которым проводилась адреналэктомия (4,9 года) [6]. У 3 пациентов, которым была проведена унилатеральная адреналэктомия, отмечена незначительная положительная динамика клинических проявлений заболевания и симптомов гиперкортицизма, но в конечном счете

потребовалось дополнительное хирургическое вмешательство. В настоящее время билатеральная адреналэктомия проводится в 35% случаев, а внедрение лапароскопической методики значительно уменьшает риски, связанные с этой операцией, обеспечивая быстрый контроль уровня кортизола в крови, особенно у пациентов с агрессивными опухолями. Пациенты со скрытым АКТГ-эктопированным синдромом (неясной локализацией опухоли) рано или поздно подвергаются адреналэктомии для достижения биохимической ремиссии, причем это может произойти за 10–20 лет до выявления локализации опухоли. Эта группа пациентов требует длительного наблюдения с постоянным проведением визуализирующих методов исследования для раннего выявления даже самых маленьких опухолей, которые могут оказаться крайне агрессивными. Благодаря успехам в медикаментозном и хирургическом лечении пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом повысилась общая выживаемость пациентов, чей прогноз на сегодняшний день зависит от локализации и гистологии первичной опухоли. По данным всех исследований, худший прогноз имеется у пациентов с мелкоклеточным раком легких, с наступлением летального исхода в течение 12 мес с момента постановки диагноза (в среднем 6–8 мес). У пациентов с бронхиальными карциноидами прогноз более благоприятный, чем у пациентов с нейроэндокринными опухолями другой локализации. Опухоли вилочковой железы и феохромоцитомы занимают промежуточное положение. Опухоли островков Лангерганса поджелудочной железы и медуллярный рак щитовидной железы являются агрессивными и в 80% случаев метастазируют уже на момент постановки диагноза [13]. Наличие отдаленных метастазов является другим фактором прогноза выживаемости. При данной локализации 2-летняя выживаемость составляет 60%, а 5-летняя выживаемость – 16% [14]. У пациентов с неясной локализацией опухоли при адекватном лечении прогноз относительно благоприятный [18].

В исследовании М.А. Zeiger и соавт. была изучена роль хирургического вмешательства у пациентов с АКТГ-эктопированным синд-

ромом с немелкоклеточным типом опухоли [42]. У 21 из 41 пациента по данным исследования была локализованная/резецируемая опухоль, у 8 уже имелись метастазы и у 12 пациентов опухоль локализовать не удалось. Из 21 пациента хирургическая операция была произведена у 16 (76%) (у 15 был бронхиальный карциноид, у 1 – феохромоцитомы). Наиболее благоприятный прогноз был отмечен у пациентов с бронхиальным карциноидом, при этом у пациентов с шейной локализацией опухоли прогноз представлялся лучше, чем у пациентов с локализацией в брюшной полости. Из 8 пациентов с метастазами ни одному не проводилось хирургическое лечение первичного источника заболевания: 5 была выполнена билатеральная адреналэктомия, а 3 проводилась лишь медикаментозная терапия. Из этой группы лишь у 1 пациента отмечалась 5-летняя выживаемость. Из группы со скрытым течением заболевания у 4 пациентов все же была установлена локализация опухоли (3 бронхиальных карциноида и 1 нейроэндокринная опухоль с локализацией в щитовидной железе), 1 пациент умер от заболевания (мелкоклеточный рак легких) и у 7 пациентов выявить локализацию очага на момент проведения исследования так и не удалось. У 9 из 12 пациентов была проведена билатеральная адреналэктомия для нивелирования симптомов гиперкортицизма.

В исследовании M.A. Zeiger и соавт. [40] были изучены отдаленные результаты билатеральной адреналэктомии у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Из 19 пациентов, получавших антигипертензивную терапию до операции, у 15 (79%) наблюдалось значительное улучшение гемодинамических показателей, была прекращена антигипертензивная терапия или значительно снижены ее объемы после операции. Из 7 пациентов, которые получали лечение по поводу сахарного диабета, после операции 6 (86%) больше не нуждались в продолжении терапии или перешли с инъекционных на пероральные формы сахароснижающих препаратов. Из 9 пациентов с изменениями настроения или депрессией у 8 (88%) данные симптомы исчезли. Из 29 пациентов с документированной прибавкой массы тела у 23 (79%) про-

изошло значительное ее снижение. Из 13 пациентов с гирсутизмом 10 (77%) отметили исчезновение симптомов. Из 21 пациента с жалобами на слабость 16 (76%) указали на отсутствие данного симптома. Из 8 пациентов с аменореей у 6 (75%) восстановился менструальный цикл. Умерли 6 пациентов: 1 покончил жизнь самоубийством через 1 мес после операции, 4 умерли от метастатических поражений через 9, 24, 25 и 48 мес и 1 – от инфаркта миокарда через 30 мес. В течение в среднем 32 мес (от 3 до 67 мес) пациентам проводились контрольные анализы – ни у одного из них не было обнаружено рецидива гиперкортицизма. Таким образом, билатеральная адреналэктомия является безопасным и эффективным методом уменьшения выраженности и разрешения симптомов и клинических проявлений гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом [40].

В исследовании D.R. McCance и соавт. [21] была изучена роль билатеральной адреналэктомии при гиперкортицизме. Было обследовано 26 пациентов (20 женщин и 6 мужчин), перенесших билатеральную адреналэктомию начиная с 1972 г. Средний возраст составил 46 лет (от 15 до 70 лет), средняя продолжительность наблюдения – 5,25 года (0,6 до 19,1 года). Периоперационной смертности не наблюдалось. Послеоперационные осложнения имелись у 2 пациентов. Оба эти пациента находились в группе риска из-за пожилого возраста и общей тяжести состояния. Осложнения состояли в возникновении у одного тромбоза легочной артерии, а у второго – поддиафрагмального абсцесса в послеоперационном периоде. Последний пациент, единственный, умер через 3 года после операции по причинам, не связанным с данным заболеванием [21].

В исследовании D.S. O'Riordain и соавт. [25] также были изучены отдаленные результаты билатеральной адреналэктомии, проводившейся с 1980 по 1991 г. у 50 пациентов с гиперкортицизмом. У 25 из них была болезнь Кушинга, у 18 – АКТГ-эктопированный синдром, у 7 – первичная гиперплазия коры надпочечников. Средний возраст составил 43 года (от 14 до 82 лет), соотношение мужчины:женщины – 13:37. В течение исследуе-

мого периода 17 человек умерли, у оставшихся 33 средняя продолжительность жизни после операции составила 62 мес. Смертность во время операции составила 4%. Отдаленная смертность: 2 пациента с болезнью Кушинга умерли вследствие прогрессирования заболевания и 8 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом умерли от метастатических поражений. 5-летняя выживаемость: 100% для пациентов с гиперплазией коры надпочечников, 86% для пациентов с болезнью Кушинга и 39% для пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Из 33 выживших в течение исследуемых 67 мес 3 (9%) были госпитализированы с острой надпочечниковой недостаточностью. Основной жалобой среди выживших была хроническая усталость (60%). Только у 10% пациентов не имелось никаких симптомов [28].

В исследовании P.N. Maton и соавт. [20] была изучена роль хирургического лечения у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом с локализацией опухоли в островках Лангерганса поджелудочной железы. При этом на момент постановки диагноза у 10 (83%) из 12 пациентов уже имелись метастазы в печень. Хирургическое лечение первичной опухоли у 3 пациентов заключалось в дистальной панкреатэктомии в сочетании с резекцией печени и у 1 пациента – в лапароскопической энуклеации опухоли из хвоста поджелудочной железы. У 8 (67%) из 12 пациентов была произведена билатеральная адреналэктомия для контроля симптомов гиперкортицизма, включая 3 пациентов, которым дополнительно выполнена сопутствующая дистальная панкреатэктомия с резекцией печени. 6 (50%) из 12 пациентов умерли от заболевания в течение 2,5 года от постановки диагноза, у 4 (33%) наблюдалось прогрессирование метастатического поражения печени и у 1 (8%) сохранялось биохимическое подтверждение наличия заболевания [20].

В другом исследовании P.N. Maton и соавт. [20] продемонстрировали возникновение АКТГ-эктопированного синдрома у 3 из 59 пациентов с синдромом Золлингера–Эллисона. У всех троих имелись опухоли диаметром более 7 см в головке поджелудочной железы и метастазы в печень на мо-

мент постановки диагноза. Данным пациентам не проводилось хирургическое лечение и все трое умерли в течение 3 лет после постановки диагноза.

В исследовании J.P. Aniszewski и соавт. [6] была изучена роль билатеральной адреналэктомии у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Исследование проводилось у 106 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, наблюдавшихся в клинике Mayo с 1956 по 1998 г. Соотношение мужчины:женщины составило 61 : 45. Наиболее частой локализацией являлся бронхиальный карциноид (25%). Следующие по распространенности опухоли в островках Лангерганса поджелудочной железы (16%), мелкоклеточный рак легких (11%), медуллярный рак щитовидной железы (8%), диссеминированные нейроэндокринные опухоли с невыясненной первичной локализацией (7%), рак вилочковой железы (5%), феохромоцитомы (3%), диссеминированный карциноид ЖКТ (1%) и другое (8%). У 4 из этих пациентов опухоли располагались в нетипичных местах [предстательная железа, молочная железа, кожа (меланомы) и аденокарцинома поджелудочной железы]. У 16% пациентов локализация опухоли не выявлена. 28 пациентов получали медикаментозное лечение, остальные – хирургическое. Из них 13 пациентов перенесли резекцию опухоли и 65 проведена билатеральная адреналэктомия.

В исследовании I. Ilias и соавт. [17] было проанализировано ведение 90 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, средний возраст которых составил 40 лет (от 8 до 72 лет). Пациенты были распределены следующим образом: локализация опухоли была идентифицирована у 69 пациентов, из них у 46 в течение первых 6 мес, в этой группе 26 пациентам было проведено хирургическое лечение, которое привело к излечению заболевания, 13 пациентам было выполнено хирургическое вмешательство, которое тем не менее не дало положительного результата в связи с наличием вторичных очагов и исходной тяжестью состояния, и 7 пациентам была произведена биопсия. В течение последующих 9 лет локализация была установлена у 23 пациентов, из них 16 пациентам проводилось хирургическое лечение, ре-

результатом которого явилась длительная ремиссия заболевания, 4 пациентам выполнено хирургическое лечение, что тем не менее не привело к выздоровлению из-за наличия вторичных очагов или исходной тяжести состояния, и 3 пациентам была выполнена биопсия. У остальных пациентов первичная локализация осталась неуточненной и хирургическое вмешательство не проводилось. Для контроля гиперкортицизма 33 пациентам выполнена билатеральная адреналэктомия. Средняя продолжительность наблюдения составила 26 мес (от 0 до 226 мес). Таким образом, резекция опухоли была произведена 59 (65%) из 90 пациентов в течение 9 лет от постановки диагноза, при этом она привела к клинической ремиссии у 42 пациентов. 26 (29%) пациентам операция была произведена в течение 6 мес от постановки диагноза, что значительно превысило ранее сообщавшиеся данные из клиники Mayo – 12% [6]. Билатеральная адреналэктомия проводилась 25 пациентам до и 8 пациентам после идентификации опухоли и привела к лучшему контролю гиперкортицизма, чем в группе больных, получавших медикаментозное лечение. В группе с медикаментозным лечением 62 пациента получали ингибиторы стероидогенеза или антагонисты рецепторов глюкокортикоидов от 1 нед до 176 мес до регресса симптомов гиперкортицизма. Лечение проводили кетоканазолом, метирапоном, аминоглутетимидом, олдДДД (орто, пара-дихлордифенилдихлорэтаном), этомидатом и/или RU 486 [18].

В исследовании А.М. Isidori и соавт. [17] было проанализировано ведение 40 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, из них 28 пациентам осуществлялось медикаментозное, 12 – хирургическое лечение. Медикаментозное лечение начиналось с метирапона с последующим включением кетоканазола и/или митотана, контроль гиперкортицизма осуществлялся через 2 нед. Всего 28 пациентов получали ингибиторы стероидогенеза в период от 4 нед до 96 мес (в среднем 9 мес). Одному пациенту потребовалось назначение внутривенных инъекций этомидата для контроля гиперкортицизма. В группе с хирургическим лечением у 10 (83%) из 12 пациентов была достигнута

полная, у 2 (17%) – частичная ремиссия гиперкортицизма, при этом у 50% функция гипофизарно-надпочечниковой системы восстановилась в течение 1 мес, а у оставшихся 50% – в среднем в течение 5 лет (от 2 до 7 лет). Билатеральная адреналэктомия была выполнена у 12 пациентов (у 9 из 12 больных с диссеминированными формами и у 3 из 5 со скрытыми, локализацию которых установить не удалось) в среднем в течение 39 мес от постановки диагноза. В конце срока наблюдения, который составил в среднем 60 мес, 15 из 40 пациентов были живы – у 12 наблюдалась полная и у 3 – частичная ремиссия. Пациенты с агрессивными опухолями умерли от осложнений, связанных с опухолью или осложнениями гиперкортицизма (панкреатит, перитонит с перфорацией, оппортунистическая инфекция, сердечная недостаточность). Из 5 пациентов со скрытыми формами 2 умерли (через 13 и 45 мес) и 3 остались живы (со сроком наблюдения 72, 192 и 204 мес).

Возможными осложнениями, возникающими после хирургического вмешательства, при сохранении очагов эктопической секреции АКТГ, является изменение продуцируемого гормона. В исследовании Von Mach и соавт. был описан пациент с АКТГ-эктопированным синдромом, тип опухоли был представлен медуллярным раком щитовидной железы, которому 11 лет назад была произведена тиреоидэктомия [37]. Не было получено никаких данных, свидетельствующих о рецидиве заболевания, а эктопическая секреция АКТГ была отнесена к множественным метастазам в печени. Однако результат иммуногистохимического определения АКТГ оказался отрицательным как в первичной опухоли, так и в биопсийном материале из метастазов в печени. Более того, селективная венозная катетеризация не подтвердила фокальной периферической или гипофизарной продукции АКТГ. Исследователи отнесли отсутствие иммуногистохимического определения АКТГ за счет возможной дедифференцировки опухолевых клеток. Из-за невозможности локализации места паранеопластической секреции АКТГ пациенту была выполнена билатеральная адреналэктомия, которая привела к регрессу симптомов гиперкортицизма. Другой группой авторов бы-

ло описано изменение гормональной секреции с КРГ на АКТГ при локализации опухоли в вилочковой железе через 2 года после непольной резекции опухоли [19].

В обзоре J.R. Porterfield и соавт. [29] был проведен анализ результатов хирургического лечения пациентов с синдромом Кушинга за 10 лет (с 1995 по 2006 г.). За эти годы было произведено 322 оперативных вмешательства в клинике Mayo, Rochester, Minnesota. Из них в 231 (78%) наблюдении был АКТГ-зависимый синдром Кушинга и в 67 (22%) – АКТГ-независимый синдром Кушинга. У 196 (66%) пациентов имелась гипофизарная локализация заболевания и у 35 (12%) пациентов – АКТГ-эктопированный синдром. 5-летняя выживаемость составила 90, 51 и 23% при аденокортикальных аденомах, АКТГ-эктопированном синдроме и аденокортикальных карциномах соответственно [29].

По некоторым данным, большинство пациентов с клинически очевидным АКТГ-эктопированным синдромом имеют опухоли с более благоприятным течением, такие как опухоли вилочковой железы или медуллярный рак щитовидной железы. В отличие от них, карциноиды, секретирующие АКТГ, могут быть не обнаружены даже при тщательном поиске и отличаются большей агрессивностью [8]. В тех случаях, когда источник эктопической секреции не может быть найден, наилучшим методом лечения является билатеральная адреналэктомия [36]. Менее травматичным хирургическим вмешательством является лапароскопическая адреналэктомия. С тех пор, как данная операция была впервые выполнена, ведутся работы по ее внедрению и усовершенствованию [10]. Повышение частоты использования данной методики приводит к сокращению процента открытых операций, а значит, сокращению частоты интра- и периоперационных кровотечений. Однако возникает вопрос [35]: существуют ли какие-либо противопоказания к проведению данной операции с помощью лапароскопической методики? На сегодняшний день противопоказаниями к проведению лапароскопической адреналэктомии является наличие инвазивной карциномы, требующей широкого разреза, или опухоль диаметром более 7 см [36].

В исследовании M.T. Hawn и соавт. изучалось качество жизни у 18 пациентов, перенесших лапароскопическую билатеральную адреналэктомию с ноября 1994 г. по декабрь 2000 г. [15]. Из них 3 пациента умерли через 12, 19 и 50 мес после операции. Средняя продолжительность наблюдения составила 29 мес, в течение которых пациенты отметили регресс всех имевшихся симптомов. 9 из 11 опрошенных пациентов указали на значительное улучшение качества жизни после операции [15].

В исследовании J.R. Porterfield и соавт. были изучены результаты лапароскопической билатеральной адреналэктомии, проведенной 30 пациентам (22 женщины и 8 мужчин, средний возраст 44 года) в период с марта 1996 г. по август 2006 г. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Средняя послеоперационная потеря трудоспособности составила 3,5 дня (от 1 до 12 дней). Таким образом, лапароскопическая методика при равной эффективности значительно сокращает число осложнений и продолжительность послеоперационной нетрудоспособности [30].

В исследовании M. Doi и соавт. был проведен анализ данных лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом с 1992 по 2009 г. [12]. В исследование вошли 16 пациентов (7 мужчин, 9 женщин), средний возраст которых составил 58,4 года. Локализация источника эктопической секреции АКТГ была найдена у 10 (62,5%) и не найдена у 6 (37,5%) пациентов. Из этих 10 пациентов 6 (37,5%) умерли, в их числе 2 больных мелкоклеточным раком легких (через 6 и 7 мес от постановки диагноза), 1 пациент с аденокарциномой легких (через 7 мес от постановки диагноза), по 1 пациенту с нейроэндокринной карциномой поджелудочной железы (через 61 мес от постановки диагноза) и желудка (через 10 мес от постановки диагноза) и 1 больной с ольфакторной нейробластомой (через 89 мес от постановки диагноза), тогда как 4 живы на момент завершения наблюдения (67,5 мес) после операций, включая больных с бронхиальным карциноидом (3) и гиперплазией тимуса (1). 6 пациентов с неустановленной локализацией первичной опухоли прожили 67,5 мес после медикамен-

тозного лечения [12]. 10 пациентам с установленной локализацией опухоли были проведены оперативное лечение, циторедуктивные операции и химиотерапия. У 4 пациентов наблюдалась полная ремиссия после операции, 2 пациента в дальнейшем нуждались в циторедуктивной операции распространенной нейроэндокринной карциномы с множественными метастазами в печени, происходящей из желудка и поджелудочной железы [12].

В исследовании J.F. Buell и соавт. был проведен анализ данных лечения 12 пациентов (7 мужчин, 5 женщин) с АКТГ-эктопированным синдромом с 1985 по 2006 г., средний возраст составил 27,6 года (от 13 до 48 лет) [9]. У 5 пациентов была опухоль в вилочковой железе, у 3 – бронхиальный карциноид и по 1 – в островках Лангерганса поджелудочной железы, печени, кишечнике и медуллярный рак щитовидной железы как причина АКТГ-эктопированного синдрома. Средняя продолжительность наблюдения составила 42,6 мес. Из 5 пациентов с опухолью с локализацией в тимусе 3 пациентам выполнили операцию с удалением опухоли. У 3 пациентов операция прошла успешно, в послеоперационном периоде отмечалась клиническая и биохимическая ремиссия [9]. Однако у всех троих за период наблюдения был отмечен рецидив заболевания в течение 30–84 мес от момента проведения операции, с летальным исходом. У одного пациента было обнаружено образование в средостении, расцененное как липоматоз, однако спустя 6 мес у пациента развилась быстро нарастающая гиперпигментация и при повторном КТ-исследовании выявлено новообразование в средостении, прорастающее в сосуды, которое при биопсии оказалось раком вилочковой железы. Данное состояние было расценено как неоперабельное, назначена химио- и радиотерапия. Всем 3 пациентам с бронхиальными карциноидами проведено хирургическое лечение с удалением опухоли. У одного из них успешно, у второго наблюдался рецидив заболевания с неясной локализацией опухоли, в связи с чем потребовалось проведение билатеральной адреналэктомии. Третий наблюдаемый умер от острого респираторного дистресс-синдро-

ма в послеоперационном периоде. Пациентам с локализацией опухоли в островках Лангерганса поджелудочной железы была проведена билатеральная адреналэктомия. У пациентки с медуллярным раком щитовидной железы выявлены метастазы в печень и проведена тотальная тиреоидэктомия с билатеральной адреналэктомией и последующей химиотерапией [9]. Пациенту с первичной опухолью в печени выполнена билатеральная адреналэктомия, а пациентке с карциноидом – полипэктомия, однако у нее наблюдался рецидив заболевания. Период наблюдения составил $42,6 \pm 19,8$ мес (0–84 мес), из 12 пациентов 8 умерли и 3 остаются под наблюдением.

Таким образом, хирургическое лечение зачастую необходимо для лечения как самой опухоли, так и сопутствующего синдрома избытка глюкокортикоидов и в данном исследовании было проведено у 66,7% пациентов, что согласуется с данными других авторов – 65% [19]. Роль адъювантной химио-, радиотерапии или их комбинации на сегодняшний день мало изучена из-за небольшого числа исследований [24]. Тем не менее послеоперационную радиотерапию можно применять с целью предотвращения локальных рецидивов после удаления первичного очага [24]. Билатеральная адреналэктомия требовалась трети пациентов либо ввиду неоперабельности первичного очага, либо из-за рецидива, что согласуется с данными других авторов [19]. Из 12 пациентов 3 остаются под наблюдением, смертность составила 66,7% в течение периода наблюдения 42,6 мес, что оказалось выше, чем описывалось ранее (18% при периоде наблюдения 26 мес) [19].

Успешная операция по пересадке надпочечников была осуществлена впервые в 1951 г. J. Patino J.E. Fenn с использованием эмбриональной ткани надпочечников. Недавно многими группами была одобрена методика аутотрансплантации, и, несмотря на противоречивые результаты, билатеральная адреналэктомия с аутотрансплантацией ткани надпочечников представляется перспективным направлением. Теоретически эффективная аутотрансплантация предотвращает эндогенный источник кортикостероидов, исключая потребность в поддержани-

вающей терапии, снижая вероятность болезни Аддисона до минимума. Таким образом, очень интересным и крайне перспективным становится изучение функционирования трансплантатов. На сегодняшний день проводятся работы по осуществлению левой субтотальной адреналэктомии с аутоотрансплантацией, а также по изучению факторов, которые могут оптимизировать функционирование трансплантата, определять ответ функционирующих трансплантатов и по получению долгосрочных результатов у пациентов, перенесших аутоотрансплантацию [7, 26,32, 33,39,41].

Выводы

1. АКТГ-эктопированный синдром связан с множеством нейроэндокринных опухолей различных локализаций.

2. Не существует единственного теста, достаточно точного, чтобы дифференцировать эктопическую продукцию АКТГ от гипофизарной.

3. Также не существует достаточно точного визуализирующего диагностического метода для локализации эктопического источника продукции АКТГ.

4. Однако достигнут значительный прогресс в развитии визуализирующих методов диагностики, например, может оказаться высокоинформативной КТ с одновременным отрицательным результатом венозной катетеризации каменистых синусов.

5. Радионуклидные методы исследования не являются высокоинформативными в поиске мест эктопической секреции.

6. Ведение пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом требует значительных усилий для контроля гиперкортицизма сразу после постановки диагноза.

7. Анализ выживаемости показывает, что прогноз у пациентов с мелкоклеточными опухолями хуже, чем с опухолями другой гистологии.

8. Одним из основных факторов, влияющих на продолжительность жизни, является наличие вторичных очагов.

9. В настоящее время для большинства пациентов с неидентифицируемым источником эктопической секреции гормона оптимальным вариантом является билатераль-

ная адреналэктомия с последующей гормонозаместительной терапией.

10. Операцию не следует откладывать, так как риски при выполнении операции возрастают параллельно с тяжестью и степенью гиперкортицизма.

Список литературы

1. Бритвин Т.А., Калинин А.П. АКТГ-эктопированный синдром. Клини. мед. 2003; 9: 8–13.
2. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Практик. онкол. 2005; 6 (4): 193–194.
3. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. И.И. Дедов (ред.). М.: Адамант, 2003.
4. Патология:руководство. М.А.Пальцев, В.С.Пауков, Э.Г. Улумбеков (ред.). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002, 432–439.
5. Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы. Практик. онкол. 2005; 6 (4): 220–226.
6. Aniszewski J.P., Young Jr. W.F., Thompson G.B. et al. Cushing Syndrome Due to Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Secretion. World. J. Surg. 2001; 25: 934–940.
7. Bax T.W., Marcus D.R., Galloway G.Q., Swanstrom L.L., Sheppard B.C. Laparoscopic bilateral adrenalectomy following ailed hypophysectomy. Surg. Endosc. 1996; 10 (12): 1150–1153.
8. Baylin S.B., Mendelsohn G. Ectopic (inappropriate) hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications. Endocr. Rev. 1980; 1: 45–77.
9. Buell J.F., Alexander H.R., Norton J.A. et al. Bilateral Adrenalectomy for Cushing's Syndrome: Anterior versus Posterior Surgical Approach. Ann.of Surg.1996; 225: 63–69.
10. Chapus Y., Pitre J., Conti F. et al. Role and operative risk of bilateral adrenalectomy in hypercortisolism. Wld. J. Surg. 1996; 20 (7): 775–779.
11. De Herder W.W., Lamberts S.W. Octapeptide somatostatin-analogue therapy of Cushing's syndrome. Postgrad. Med. J. 1999; 75: 65–66.
12. Doi M., Imai T., Shichiri M. et al. Octreotide-sensitive ectopic ACTH production by islet cell carcinoma with multiple liver metastases. Endocr. J. 2003; 50: 135–143.
13. Doppman J.L., Nieman L.K., Cutler G.B. Jr. et al. Adrenocorticotrophic hormone-secreting islet cell tumors: are they always malignant? Radiology 1994; 190: 59–64.
14. Fanti S., Farsad M., Battista G. et al. Somatostatin receptor scintigraphy for bronchial carcinoid follow-up. Clin. Nucl. Med. 2003; 28: 548–552.
15. Hawn M.T., Cook D., Deveney C., Sheppard B.C. Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. Surgery 2002; 132: 1064–1068.
16. Ilias I., Torpy D.J., 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: 4955–4962.
17. Hernandez I., Espinosa-de-los-Monteros A.L., Mendoza V. et al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor. *Arch. Med. Res.* 2006; 37: 976–980.
 18. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Mohammed S. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (11): 5299.
 19. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. et al. The Ectopic Adrenocorticotropic Syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 371–377.
 20. Kidd M., Modlin I.M., Gustafsson B.I. et al. Role of tastants and olfactants in the regulation of normal and neoplastic EC cell serotonin release. *Am. J. Physiol.* 2008; 295: G260–72.
 21. Maton P.N., Gardner J.D., Jensen R.T. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315:1-5 [PMID 2872593]
 22. McCance D.R., Russell C.F., Kennedy T.L. et al. Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1993;39: 315–321.
 23. Morgan L.C., Grayson D., Peters H.E. et al. Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex. *Med. J. Aust.* 2000; 172 (12): 578–582.
 24. Newell-Price J., Morris D.G., Drake W.M. et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1640–1645.
 25. Newell-Price J., Trainer P., Besser M. et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 647–672.
 26. O'Riordain D.S., Farley D.R., Young Jr. W.F. et al. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 1994; 116: 1088–1093.
 27. Ozawa Y., Tomoyasu H., Takeshita A. et al. Shift from CRH to ACTH production in a thymic carcinoid with Cushing's syndrome. *Horm Res.* 1996; 45; 264.
 28. Pacak K., Ilias I., Chen C.C. et al. The role of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [(111)In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropic-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2214–2221.
 29. Pivonello R., Ferone D., Lamberts S.W., Colao A. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (23): 2457–2458.
 30. Porterfield J.R., Thompson G.B., Young W.F. Jr. et al. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. *World. J. Surg.* 2008; 32: 659–677.
 31. Raff H., Findling J.W. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 980–991.
 32. Salgado L.R., Fragoso M.C., Knoepfelmacher M. et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155: 725–733.
 33. Sarlis N.J., Chanock S.J., Nieman L.K. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 42–47.
 34. Terzolo M., Reimondo G., Ali A. et al. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 83–87.
 35. Torpy D.J., Chen C.C., Mullen N. et al. Lack of utility of (111)In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1186–1192.
 36. Uecker J.M., Janzow M.T. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropic hormone producing carcinoid of the duodenum. *Am. Surg.* 2005, 71: 445–446.
 37. Vella A., Thompson G.B., Grant C.S., Young W.F. Jr. Laparoscopic adrenalectomy for adreno-corticotropic-dependent Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1596–1599.
 38. Von Mach M.A., Kann P., Piepkorn B. et al. Cushing's syndrome caused by paraneoplastic ACTH secretion 11 years after occurrence of a medullary thyroid carcinoma. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2002; 127: 850–852.
 39. Wells S.A., Merke D.P., Cutler Jr. G.B. et al. The role of laparoscopic surgery in adrenal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 3041–3049.
 40. Zarnegar R., Bloom A.I., Lee J. et al. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008; 19 (1): 66–71.
 41. Zeiger M.A., Fraker D.L., Pass H.I. et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. *Surgery* 1993; 114: 1138–1143.
 42. Zeiger M.A., Pass H.I., Doppman J.D. et al. Surgical strategy in the management of non-small cell ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. *Surgery* 1992; 112: 994–1000.