



Пикунов М.Ю.¹, Савельева Т.В.¹✉, Белая Ж.Е.¹, Бурякина С.А.², Дегтярев М.В.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Хирургическое лечение пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, вызванным нейроэндокринной опухолью легкого, диагностированной через 5 лет после двусторонней адреналэктомии: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Пикунов М.Ю. – проведение оперативного лечения, редактирование статьи; Савельева Т.В. – анализ литературы, описание случая; Белая Ж.Е. – обследование пациента, установка диагноза, выбор тактики лечения; Бурякина С.А. – графическое оформление, предоставление КТ-изображений, интерпретация результатов лучевых методов диагностики; Дегтярев М.В. – графическое оформление, предоставление результатов сцинтиграфии, интерпретация результатов лучевых методов диагностики.

Финансирование: подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Информированное согласие: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию своих медицинских данных в журнале «Хирургия. Восточная Европа», копия которого находится в редакции.

Благодарности: выражается огромная благодарность сотрудникам патологоанатомического отделения НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского за сотрудничество и предоставленный материал.

Подана: 28.02.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: savelyevatyana@mail.ru

Резюме

АКТГ-эктопический синдром – редкий паранеопластический синдром с заболеваемостью 1,4 нового случая на десять миллионов в год. АКТГ-секретирующие нейроэндокринные неоплазии обычно расположены в легких, тимусе, эндокринных железах или других органах. Информация по их клиническому проявлению и диагностике скудна, во многом из-за редкости данного явления. В нашей статье представлено клиническое наблюдение пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, обусловленным нейроэндокринной опухолью S3 верхней доли правого легкого. Уникальным в данном случае является то, что новообразование было обнаружено лишь через пять лет после манифестации заболевания. До этого локализацию опухоли, секретирующей АКТГ, обнаружить не удавалось, несмотря на тщательное обследование по органам и системам. Как вариант лечения тогда была выполнена двусторонняя адреналэктомия. В нашей работе мы разбираем методы диагностики и сроки выполнения контрольных исследований, а также обсуждаем варианты оптимального хирургического лечения.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, нейроэндокринная опухоль, карциноид, бронхолегочная локализация, опухоль легкого

Pikunov M.¹, Savelyeva T.¹✉, Belaya Zh.¹, Buryakin S.², Degtyarev M.²

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Surgical Treatment for the Patient with Ectopic ACTH Syndrome Caused by Neuroendocrine Lung Tumor that Became Apparent 5 Years after Bilateral Adrenalectomy: Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pikunov M. – surgery treatment, editing; Savelyeva T. – literature analysis, case description; Belaya Zh. – examination of the patient, diagnosis, treatment tactics; Buryakina S. – graphic design, presentation of CT-images, interpretation of radiation diagnostic methods; Degtyarev M. – graphic design, presentation of scintigraphy results, interpretation of radiation diagnostic methods.

Funding: the authors received no financial support for the research, authorship, and publication.

Informed consent: the patient voluntarily signed an informed consent for the publication of his medical data in the journal "Surgery. Eastern Europe", a copy is in the editorial.

Acknowledgements: we thank the staff of the pathoanatomical department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery for cooperation and provided material.

Submitted: 28.02.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: savelyevatatyana@mail.ru

Abstract

ACTH-syndrome is extremely rare paraneoplastic syndrome with an incidence of 1.4 new cases per 10 million per year. ACTH-secreting neuroendocrine neoplasms are usually located in the lungs, thymus, endocrine pancreas and other organs. Information about their clinical presentation and diagnostic algorithm are scarce, mainly due to the relative rarity of the condition. In our case we present the patient with ectopic ACTH-syndrome caused by NEO in the S3 right higher lobe. Unique feature about our case is that the tumor was detected 5 years after manifestation of disease. Despite of thorough examination no ectopic source of ACTH-secretion was detected before and bilateral adrenalectomy was performed. In our study we discuss diagnostic methods, frequency of follow up examination and optimal surgical management.

Keywords: ectopic ACTH syndrome (EAS), neuroendocrine tumor, carcinoid, bronchopulmonary localization, tumor of lung

■ ВВЕДЕНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – редкое эндокринное заболевание, характеризующееся длительным повышением уровня кортизола вследствие: а) первичной патологии надпочечников (10–20%); б) повышенной секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза (80% случаев) или в) АКТГ-секретирующей нейроэндокринной опухолью (НЭО) (5–10% случаев) любой внегипофизарной локализации (медуллярный рак щитовидной железы, карциноид легких, бронхов,



тимуса, рак клеток островков Лангерганса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта и т. д.) [1–3].

Нейроэндокринные опухоли, продуцирующие АКТГ, приводят к возникновению АКТГ-эктопического синдрома. Избыток продукции АКТГ, в свою очередь, приводит к формированию синдрома Кушинга. Впервые взаимосвязь между опухолевым процессом и развитием синдрома Кушинга была описана в 1928 г. на примере пациента с овсяноклеточной карциномой легких [4], однако только в 1960-е гг. была выявлена зависимость между АКТГ-зависимым синдромом Кушинга и паранеопластическим процессом негипофизарной локализации [5]. В настоящее время уже доказан тот факт, что эктопическая секреция АКТГ, приводящая к возникновению эндогенного синдрома Кушинга, ассоциирована с наличием нейроэндокринных опухолей.

При подозрении на наличие у пациента синдрома Кушинга диагностическая концепция состоит из трех этапов: подтверждение гиперкортицизма, дифференциальная диагностика между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым синдромом Кушинга, а также определение локализации источника продукции АКТГ (гипофиз или эктопическая секреция).

В настоящее время разработан диагностический алгоритм с использованием современных лабораторных исследований крови и мочи, а также лучевых методов обследования пациента [6, 7], позволяющий с точностью 94–96% установить причину ЭГ.

Главной сложностью диагностики АКТГ-эктопического синдрома является огромная вариабельность расположения гормонопродуцирующего очага.

И хотя хорошо известно, что часто АКТГ-продуцирующий очаг располагается в легких, эта патология остается малоизученной в связи со своей невысокой частотой встречаемости. Распространенность карциноидов легкого составляет всего 0,7–4,8 на 100 000 населения (2% от всех первичных опухолей легкого), а гормонально-активных карциноидов – всего 5–7% от всех выявленных НЭО легкого [8].

Единственным радикальным способом лечения является хирургический – удаление АКТГ-продуцирующей опухоли.

При естественном течении эндогенного гиперкортицизма пятилетняя выживаемость составляет 50% [9], но она значительно увеличивается даже при паллиативном лечении (двухсторонней адреналэктомии) до 86%. При своевременной диагностике и лечении в высокоспециализированном центре ремиссии удается добиться в 80% случаев, и смертность у пациентов в стадии ремиссии не отличается от популяционной [10].

В отдельных случаях (25%) после проведенного обследования по органам и системам не удается выявить источник гиперпродукции АКТГ, а состояние пациента прогрессивно ухудшается вследствие гиперкортицизма. Вариант лечения – двухсторонняя адреналэктомия с пожизненной заместительной терапией [11, 12].

В настоящей работе представлено клиническое наблюдение пациента с АКТГ-эктопическим синдромом, у которого гормонопродуцирующий очаг был выявлен в легком лишь спустя пять лет после постановки диагноза и проведенного лечения в объеме билатеральной адреналэктомии.

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент Ф. 28 лет. Жалоб не предъявляет (рис. 1).

Из анамнеза известно, что 5 лет назад пациент отметил повышение АД до 150/90 мм рт. ст., избыточный набор веса, появление ярких широких стрий на животе и мышечную слабость. При обследовании в ЭНЦ выявлен эндогенный гиперкортицизм.

При МРТ головного мозга данных за наличие аденомы гипофиза не получено. В ходе дальнейшего диагностического поиска по результатам большой дексамета-зоновой пробы установлен эктопический характер продукции АКТГ. Проведены КТ органов брюшной полости и органов грудной клетки, однако опухоль, которая могла бы продуцировать АКТГ, обнаружить не удалось.

В мае 2016 г. на фоне выраженного гиперкортицизма была выполнена двусторонняя адреналэктомия. Послеоперационный период протекал гладко. Назначена заместительная гормональная терапия. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан.

При динамическом наблюдении эндокринолога отмечался регресс клинических и лабораторных признаков гиперкортицизма. Внешний вид пациента представлен на рис. 1. Лабораторные показатели представлены в табл. 1.

При ежегодном выполнении МСКТ органов грудной и брюшной полости патологических изменений выявлено не было. Последние 1,5 года по семейным обстоятельствам КТ грудной клетки не выполнял.



Рис. 1. Внешний вид пациента (2021 г.)

Fig. 1. Patient's appearance (2021)



Таблица 1
Динамика лабораторных показателей
Table 1
Dynamics of laboratory findings

Показатель	Референсные значения	Лабораторные показатели в 2016 г.	Лабораторные показатели в 2021 г.	Лабораторные показатели в 2022 г.
Кортизол крови (нмоль/л)	166–507	903	711	–
Кортизол мочи (мкг/сут)	58–403	576	503	–
АКТГ (пг/мл)				
Утро	7,2–63,3	91,3	89,26	37,0
Вечер	2–25,5	119,4	115,2	–
K+ (ммоль/л)	3,4–5,3	4,1	3,9	4,0
Na+ (ммоль/л)	130–156	139	143	145

В январе 2021 г. на КТ ОГК выявлено очаговое новообразование в S3 правого легкого размерами 13×9,5×12,5 мм. Медиастинальной лимфоаденопатии нет (рис. 2). По данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc-тектротидом – новообразование легкого активно накапливает радиофармпрепарат. Другие очаги не найдены (рис. 3). При ФГДС и колоноскопии опухолевых новообразований не выявлено. При дальнейшем обследовании обнаружено нарушение ритма выработки АКТГ (утро – 89,26 пг/мл, вечер – 115,2 пг/мл).

На основании обследования и данных анамнеза пациенту установлен диагноз: нейроэндокринная опухоль верхней доли правого легкого с T1bN0M0, АКТГ-эктопический синдром, двусторонняя адреналэктомия от 2016 г.

В декабре 2021 г. выполнена сегментэктомия S3 верхней доли правого легкого и зональная лимфодиссекция. По данным планового морфологического исследования – картина атипичного карциноида легкого размерами 1,2×1,1×1 см. Количество

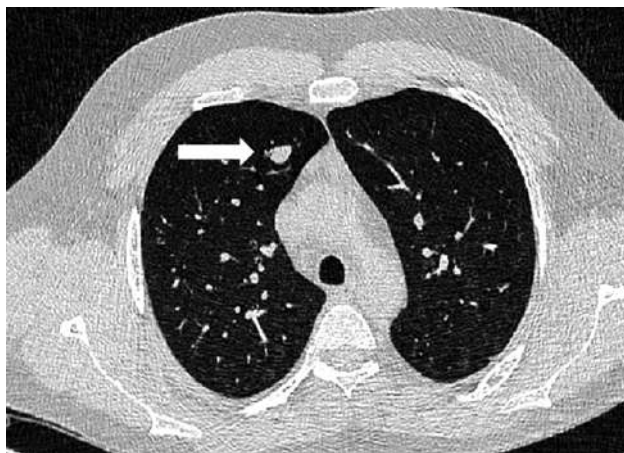


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Стрелкой указан карциноид
Fig. 2. Chest CT. The arrow points at carcinoid



Рис. 3. Карциноид на скintiграфии (указан стрелкой)
Fig. 3. Carcinoid on scintigraphy. The arrow points at carcinoid

митозов 4 на 2 мм². ИП Ki67 – 3,9%; pT1bN0(0/1) cM0. В удаленных лимфатических узлах (2, 4, 7-й группы) метастазов нет.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия хромогранина А и синаптофизина.

Гладкое послеоперационное течение. На 6-е сутки после операции выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. АКТГ через месяц после операции составил 37,0 пг/мл.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент обследовался по месту жительства по поводу повышения АД и изменения внешности как при болезни Иценко – Кушинга. При обследовании в ЭНЦ выявлен эндогенный гиперкортицизм вследствие повышения АКТГ. Был проведен ряд исследований, которые позволили осуществить дифференциальную диагностику между гипофизарным и эктопическим происхождением заболевания.

В типичных случаях после установки диагноза «эктопический АКТГ-синдром» следует хирургическое лечение в объеме удаления гормонопродуцирующего образования. В стандарты топической диагностики входит выполнение МРТ головного мозга, МСКТ брюшной полости и грудной клетки с контрастным усилением, ФГДС, колоноскопии. Эктопический источник АКТГ расположен в легком более чем в 45% опухолей различной локализации. Тимус (11%) и поджелудочная железа (8%) являются следующими наиболее распространенными органами, где могут возникнуть нейроэндокринные опухоли с АКТГ-эктопическим синдромом [11].

Однако в редких случаях (таких, как представленный нами) очаг эктопической секреции выявить не удастся. Решением в такой ситуации становится вынужденная двусторонняя адреналэктомия с последующим пожизненным приемом заместительной терапии. Несмотря на то, что данная операция является паллиативной, она становится методом выбора в случаях отсутствия возможности выявления гормонопродуцирующего образования. Пациенты, перенесшие данную операцию, должны пожизненно находиться на учете у эндокринолога и проходить ежегодные обследования в объеме МСКТ органов брюшной полости и органов грудной клетки.

Нейроэндокринные опухоли, развиваясь, способны изменять свои биологические и функциональные характеристики, эволюционировать от относительно



Таблица 2
Клинико-морфологические характеристики карциноидов
Table 2
Clinical and morphological characteristics of carcinoids

Тип карциноида	Морфологическая характеристика	Частота выявления метастазов в лимфоузлах средостения, %	Выживаемость после хирургического лечения	
			5 лет, %	10 лет, %
Типичный	Минимальная атипия клеток, редкие митозы (менее 1–2 в поле зрения)	10–15	90–100	40–76
Атипичный	Выраженная атипия клеток, частые митозы, очаги некроза, инфильтративный рост	30–50	85–100	18–60

доброкачественных высокодифференцированных образований до агрессивных нейроэндокринных карцином [12]. Поэтому даже в случаях проведенной двусторонней адреналэктомии остается важным поиск и своевременное удаление НЭО. В данном клиническом наблюдении пациент 1,5 года не выполнял КТ грудной клетки. За это время НЭО легкого достигла размеров 13×9,5×12,5 мм. В настоящее время имеется возможность по МСКТ с болюсным контрастным усилением топически идентифицировать НЭО 4–5 мм. Раннее хирургическое лечение улучшает прогноз заболевания.

АКТГ-продуцирующие опухоли легких принято классифицировать по степени злокачественности:

- I степень – высокодифференцированная НЭО (G1);
- II степень – умеренно дифференцированная НЭО (G2);
- III степень – низкодифференцированная НЭО (G3).

Высокотифференцированные новообразования принято называть типичными карциноидами (ТК), а умеренно дифференцированные – атипичными карциноидами (АК) [13]. Их клинико-морфологическое сравнение представлено в табл. 2.

Соотношение ТК и АК по распространенности составляет в среднем 10:1 [14].

К низкодифференцированным НЭО относятся мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак.

В настоящее время остается дискуссионным выбор хирургической тактики при карциноидах легкого. Часть авторов обсуждает необходимость проведения лобэктомии при любом типе карциноида. Однако появляется все больше исследований, показывающих, что сегментэктомия не ухудшает прогноз и отдаленные результаты по сравнению с лобэктомией [15, 16]. По словам Cattoni et al. в журнале *Annals of Thoracic Surgery*, она возможна в случаях периферического расположения образований с T1–3 N0 M0, при условии, что достигается резекция R0 [17]. Популяционное исследование Song Xu et al. приходит к выводу, что сублобарная резекция целесообразна в ранних стадиях, при размере карциноида менее 3 см.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики позволяют установить диагноз «АКТГ-эктопический синдром» с точностью

88–96%. Локализация очага продукции АКТГ в организме пациента – сложная диагностическая задача в связи с вариабельностью органной локализации и малыми размерами опухоли. В отдельных случаях обнаружить источник гиперпродукции АКТГ не удастся. Длительное время проводить симптоматическую терапию затруднительно в связи с особенностями течения заболевания, поэтому операцией выбора в таких случаях является двусторонняя адреналэктомия.

Рекомендуется пожизненное наблюдение эндокринолога с выполнением не реже чем 1 раз в 6 мес. МСКТ органов грудной и брюшной полостей. При обнаружении НЭО показано безотлагательное хирургическое вмешательство, направленное на его удаление. Подобная оперативная работа возможна только благодаря слаженным действиям, настороженности и опыту врачей различных специальностей. Необходимо информировать об этом заболевании терапевтов, эндокринологов, ведущих поликлинический прием среди населения, так как раннее выявление и оперативное лечение гормонально-активной НЭО позволяет излечить этих пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Melnichenko G., Dedov I., Belaya Z. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015. doi: 10.14341/probl201561255-77. (in Russian)
2. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
3. Feelders R., Sharma S., Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP*. 2015;281. doi: 10.2147/CLEP.S44336.
4. Brown W.H. A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women". *Lancet*. 1928;2:1022–3.
5. Liddle G.W., Nicholson W.E., Island D.P., Orth D.N., Abe K., Lowder S.C. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog. Horm. Res.* 1969;25:283–314. doi: 10.1016/b978-0-12-571125-8.50009-0
6. Pikunov M., Dobrova E., Kuznetsov N. ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2014;3(2):54–58. Available at: <https://doi.org/10.14341/serg2015231-34> (in Russian)
7. Pikunov M., Kuznetsov N., Latkina N. Bronchopulmonary ACTH-producing tumors. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;5:21–27. (in Russian)
8. Marova E., Kokshagina N., Rozhinskaya L. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumors. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):8–14. doi: 10.14341/probl20105658-14. (in Russian)
9. Plotz D., Knowlton A.L., Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J. Med.* 1952;13:597–614. doi: 10.1016/0002-9343(52)90027-2.
10. Clyton R.N. Mortality in Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;92 (suppl. 1):71–76. doi: 10.1159/000315813
11. Isidori A., Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007;51(8):1217–1225. doi: 10.1590/s0004-27302007000800007
12. Golounina O., Belaya Z., Rozhinskaya L. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(10):1171–1178. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201102
13. Espinosa-de-los-Monteros A., Ramirez-Renteria C., Mercado M. Clinical Heterogeneity of Ectopic ACTH Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study. *Endocrine Practice*. 2020;26(12):1435–1441. doi: 10.4158/EP-2020-0368.
14. Klimstra D., Modlin I., Coppola D. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2010;39(6):707–712. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
15. Gregory A.K., Besser G.M., Grossman A.B. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocrin Rev*. 2004;25:3:458–511. doi: 10.1210/er.2003-0014.
16. Xu S., Li X., Ren F. Sublobar Resection Versus Lobectomy for Early-Stage Pulmonary Carcinoid Tumors ≤3 cm in Size: A SEER Population-Based Study. *Ann Surg*. 2020;108(3):859–865. doi: 10.1097/SLA.0000000000004593.
17. Pikunov M., Pechetov A., Esakov Y., Lednev A. Surgical treatment for the patient with the neuroendocrine lung tumor associated with ectopic ACTH-secretion syndrome: case report. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):96–101. doi: 10.14341/serg9766.
18. Cattoni M., Vallières E., Brown L. Sublobar Resection in the Treatment of Peripheral Typical Carcinoid Tumors of the Lung. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2019;108(3):859–865. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.005.