



# Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга

Гуревич Л.Е.<sup>1</sup> • Воронкова И.А.<sup>2</sup> • Марова Е.И.<sup>2</sup> • Рожинская Л.Я.<sup>2</sup> • Лапшина А.М.<sup>2</sup> • Бритвин Т.А.<sup>1</sup> • Комердус И.В.<sup>1</sup>

**Гуревич Лариса Евсеевна** – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. патоморфологического отделения<sup>1</sup>  
✉ 125284, г. Москва, ул. Беговая, 6/2–12, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 74 22.  
E-mail: larisgur@mail.ru

**Воронкова Ия Александровна** – канд. мед. наук, врач центра патологии околощитовидных желез<sup>2</sup>

**Марова Евгения Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>2</sup>

**Рожинская Людмила Яковлевна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии<sup>2</sup>

**Лапшина Анастасия Михайловна** – канд. мед. наук, врач отдела фундаментальной патоморфологии<sup>2</sup>

**Бритвин Тимур Альбертович** – д-р мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии<sup>1</sup>

**Комердус Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Актуальность.** Адrenокортикотропный гормон-эктопический синдром Кушинга (АКТГ-ЭС) – синдром гиперкортицизма, вызванный эктопической продукцией адrenокортикотропного гормона и/или его предшественников нейроэндокринными опухолями (НЭО) различной локализации – карциноидами легких и вилочковой железы, реже НЭО поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомами, мелко-клеточным раком легких, а также некоторыми другими типами опухолей. Широкий спектр опухолей с АКТГ-ЭС определяет сложность их диагностики и лечения. **Материал и методы.** Материалом исследования послужили операционные и диагностические биопсии от 60 пациентов, у которых были выявлены опухоли с АКТГ-ЭС: 36 (60%) составили карциноиды бронхолегочной локализации, 10 (16,7%) – тимуса, 5 (8,3%) – НЭО поджелудочной железы, 3 (5%) – медуллярный рак щитовидной железы, 3 (5%) – НЭО с неизвестной первичной локализацией, по 1 (1,7%) случаю – НЭО аппендикса, слепой кишки и феохромоцитомы. Женщин было 38, мужчин 22 (1,72:1), средний возраст пациентов – 39 ± 14 (от 16 до 77) лет. Проводился анализ клинических данных, морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухолей. **Результаты.** Типичные карциноиды (ТК) легких (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, 2015) составили 77,8% (28 из 36) опухолей бронхолегочной локализации. Как атипичные карциноиды (АТК) были классифицированы 22,2% (8 из 36) опухолей бронхолегочной локализации и все (100%, n = 10) опухоли тимуса. Четыре НЭО поджелудочной железы были отнесены к Grade 2 (G2), 1 – к G3; случай НЭО слепой кишки – к G1, аппендикса – к G2. В настоящее время 29 (48%) пациентов живы без рецидива (средний возраст 39 ± 13,5 года); у 22 (37%) возникли рецидивы (средний возраст 35 ± 13 лет).

Летальные исходы заболевания мы наблюдали в 15 (25%) случаях, вне зависимости от возраста пациентов. В 4 случаях историю заболевания проследить не удалось. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с ТК легкого составила 85,7% (24 из 28), с АТК – 25% (2 из 8), с АТК тимуса и медуллярным раком щитовидной железы – 0%. Летальность при ТК легких за весь срок наблюдения была 3,6% (1 из 28), при АТК – 12,5% (1 из 8), при АТК тимуса и при медуллярном раке щитовидной железы – 62,5 и 100% соответственно. Пациенты с НЭО слепой кишки, аппендикса и феохромоцитомой живы без прогрессирования в течение 4, 5 и 6 лет соответственно. Самая низкая пятилетняя выживаемость пациентов с АКТГ-ЭС наблюдалась при медуллярном раке щитовидной железы, НЭО поджелудочной железы и карциноидах тимуса – в 100% (3 из 3), 75% (3 из 4) и 62,5% (5 из 8) случаев соответственно. **Заключение.** Наиболее неблагоприятным фактором прогноза при АКТГ-ЭС является локализация опухолей в тимусе, поджелудочной и щитовидной железе, что указывает на необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с этим синдромом.

**Ключевые слова:** АКТГ-эктопический синдром Кушинга, нейроэндокринные опухоли, факторы прогноза, выживаемость

**Для цитирования:** Гуревич ЛЕ, Воронкова ИА, Марова ЕИ, Рожинская ЛЯ, Лапшина АМ, Бритвин ТА, Комердус ИВ. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):289–301. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301

Поступила 16.04.2017;  
принята к публикации 27.04.2017

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



**Н**ейроэндокринные опухоли (НЭО) могут возникать в любых органах, где в норме имеются нейроэндокринные клетки: в поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте, легких, тимусе, почках, яичниках, простате, молочной и щитовидной железах, коже. Несмотря на то что НЭО относят к редким заболеваниям, в последние годы во всем мире отмечено значительное увеличение количества пациентов с этой патологией: в 1973 г. фиксировали 1,09 случая на 100 тыс. населения, а к 2004 г. показатель возрос до 5,25–7,67 согласно разным базам данных [1–3]. Нейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации представляют собой целый спектр опухолей, составляющих 20–25% всех случаев рака легкого. В соответствии с последней классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015) (табл. 1) [4] нейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации делят на четыре основные группы, существенно отличающиеся друг от друга по степени злокачественности, прогнозу и подходам к терапии: высокодифференцированные опухоли – типичный и атипичный карциноиды (ТК и АТК) и низкодифференцированные опухоли – мелкоклеточная и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома/рак (НЭК). Только около 5% НЭО бронхолегочной локализации дают гиперфункциональные гормональные синдромы – карциноидный, акромегалии, синдром Кушинга, все остальные растут бессимптомно [5].

Высокодифференцированные НЭО бронхолегочной локализации (ТК и АТК) в европейских странах и США долгое время встречались с частотой 0,2–2 случая на 100 тыс. населения в год, но за последние 30 лет регистрируется ежегодный прирост в 6%, чему пока нет объективного объяснения [5, 6]. На долю ТК приходится до 2% злокачественных новообразований легкого. Они относятся к опухолям низкой степени злокачественности, по своим морфологическим характеристикам аналогичны высокодифференцированным НЭО других локализаций и характеризуются медленным ростом, низкой пролиферативной

активностью и отсутствием некрозов. АТК составляют до 0,2% всех опухолей легких, обладают более выраженным по сравнению с ТК инвазивным потенциалом, повышенной пролиферативной активностью, в них могут встречаться немногочисленные некрозы. После радикальной резекции карциноидов легких могут быть достигнуты хорошие отдаленные результаты. Пятилетняя выживаемость для ТК составляет 88%, для АТК – 50%, для крупноклеточной НЭК – от 15 до 57%, для мелкоклеточной НЭК – всего 5% и ниже [5, 7]. При ТК метастазы в регионарные лимфатические узлы выявляются в 10–15% случаев, отдаленные метастазы (чаще всего в печень и кости) – в 3–5%, при АТК – в 60 и 20% случаев соответственно. При наличии метастазов 5-летняя выживаемость пациентов с карциноидами легкого заметно снижается – до 14–25%.

Нейроэндокринные опухоли могут секретировать широкий спектр гормонов и биологически активных веществ, в том числе адренокортикотропный гормон (АКТГ) и АКТГ-подобные пептиды. АКТГ-эктопический синдром Кушинга (АКТГ-ЭС) – синдром гиперкортицизма, вызванный эктопической продукцией АКТГ и/или его предшественников, которые могут продуцировать НЭО различной локализации. Слабо функционирующие АКТГ-секретирующие НЭО могут долго расти, не давая явной симптоматики, АКТГ-ЭС порой проявляется на поздних стадиях роста, когда опухоль достигает большого размера и/или дает метастазы. Нейроэндокринная опухоль с АКТГ-ЭС впервые была описана в 1928 г., когда W.H. Brown опубликовал в журнале *Lancet* клиническое наблюдение пациентки с овсяноклеточным раком легкого [8]. Наиболее часто источником гиперсекреции АКТГ при НЭО становятся карциноиды легких (25–46%) и опухоли вилочковой железы (5–16%) [9–13]. Реже причиной АКТГ-ЭС выступают НЭО поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта [14–20], медуллярный рак щитовидной железы [20–22], феохромоцитомы, мелкоклеточный рак легких (18–20%) [10, 23–25]. В редких случаях АКТГ-ЭС возникает

**Таблица 1.** Классификация нейроэндокринных опухолей легкого и тимуса Всемирной организации здравоохранения, 2015 [4]

Критерий	Типичный карциноид	Атипичный карциноид	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
Митозы	0–1	2–10	> 10 (в среднем 70)	> 10 (в среднем 80)
Некрозы	нет	нет/фокальные	да	да
Индекс Ki-67	< 5%	< 20%	40–80%	50–100%



при мезотелиомах, опухолях околоушных желез, раке пищевода, желудка, кишечника, молочной железы, яичников, матки, предстательной железы [25–28]. Приведенные данные демонстрируют разнообразие опухолей с эктопической продукцией АКТГ и свидетельствуют о сложности диагностического поиска и их лечения.

Сегодня в диагностике и лечении пациентов с АКТГ-секретирующими НЭО участвуют врачи многих специальностей, что указывает на необходимость применения мультидисциплинарного подхода к этой проблеме. Несмотря на сравнительную распространенность НЭО бронхолегочной локализации, многие аспекты, определяющие особенности клинического течения и прогноз, еще не достаточно хорошо изучены.

## Материал и методы

Материалом исследования послужили операционные и диагностические биопсии от 60 пациентов с НЭО различной локализации с АКТГ-ЭС, которые с 2000 по 2017 г. наблюдались в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (несколько пациентов были из других лечебных учреждений Российской Федерации). У 36 (60%) пациентов были выявлены карциноиды бронхолегочной локализации, у 10 (16,7%) – тимуса, у 5 (8,3%) – НЭО поджелудочной железы, у 3 (5%) – медуллярный рак щитовидной железы, еще у 3 (5%) – НЭО с неизвестной первичной локализацией, по 1 (1,7%) пациенту было с НЭО аппендикса, слепой кишки и феохромоцитомой.

Морфологический анализ тканевых образцов включал гистологический и иммуногистохимический (ИГХ) методы исследования. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином. Для ИГХ исследования серийные срезы толщиной 3–5 мкм наносили на предметные стекла с адгезивным покрытием и затем реакцию проводили с использованием автоматических систем с соответствующими реагентами (автостейнеров) Ventana Benech Ultra (Roche) или Bond MAX (Leica) по стандартным протоколам, а в отдельных случаях (при малом объеме материала диагностических биопсий) ручным методом. Для ИГХ исследования применяли антитела к общим маркерам нейроэндокринной дифференцировки – хромогранину А, синаптофизину, CD56, к гормонам – АКТГ, серотонину,

кальцитонину (Roche, Ventana), соматотропному гормону и пролактину (ДАКО, США), маркеру ядер пролиферирующих клеток – Ki-67 (клон MIB-1, ДАКО, США).

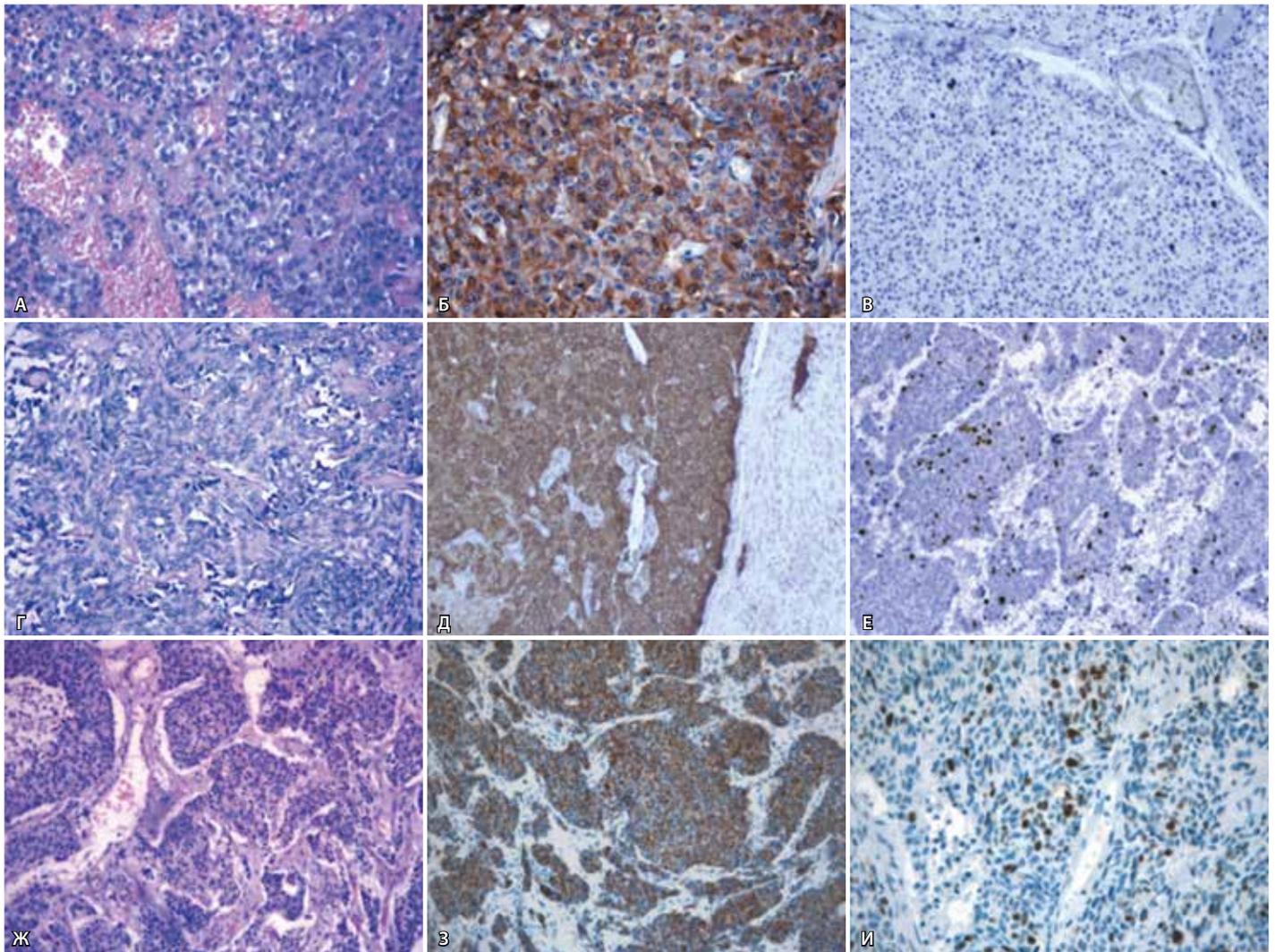
Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 12. Описание количественных данных представлено в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (S), медианы (Me), моды (Mo) и квартилей (25- и 75-й процентиля, Q25–75). Представление качественных признаков выполнено в виде долей. Сравнительный анализ двух независимых групп проведен по количественному признаку с помощью критерия Манна – Уитни, по качественному признаку с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

## Результаты

АКТГ-ЭС чаще встречался в наиболее трудоспособном возрасте: средний возраст пациентов составил  $39 \pm 14$  (минимум 16; максимум 77; Q25; 75 [28; 50]) лет. Женщин было 38, мужчин – 22 (в соотношении 1,72:1).

При обследовании пациентов с АКТГ-ЭС оказалось, что клиническая картина гиперкортицизма в редких случаях (1,7%; 1 пациент из 60) может сочетаться с карциноидным синдромом, как это имело место в случае НЭО слепой кишки, или (1,7%; 1 пациент из 60) иметь циклическое течение в случае карциноида аппендикса. В клинической картине АКТГ-ЭС основными симптомами были артериальная гипертензия (93,6%; 44/47), мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей (83%; 39/47), гиперпигментация (81%; 38/47), увеличение массы тела (79%; 37/47), остеопения и остеопороз (68%; 32/47), стрии (64%; 30/47), сахарный диабет (62%; 29/47), нарушение иммунитета (47%; 22/47) и стероидный остеопороз с переломами (47%; 22/47) [29].

У всех пациентов, вошедших в группу исследования, наблюдалось нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола. Уровень свободного кортизола в моче был определен только у 38 пациентов, и медиана его показателей превышала верхнюю границу нормы в 6 раз. Длительность заболевания с момента появления первых признаков до постановки диагноза составила от 3 месяцев до 1–5 лет (Me 24 месяца, Mo 12 месяцев). От установления диагноза до определения первичного очага гиперсекреции АКТГ в среднем проходило 4 года. В 55 случаях пациенты находились под наблюдением от нескольких месяцев до 10 лет, в 4 случаях дальнейшую судьбу пациентов проследить не



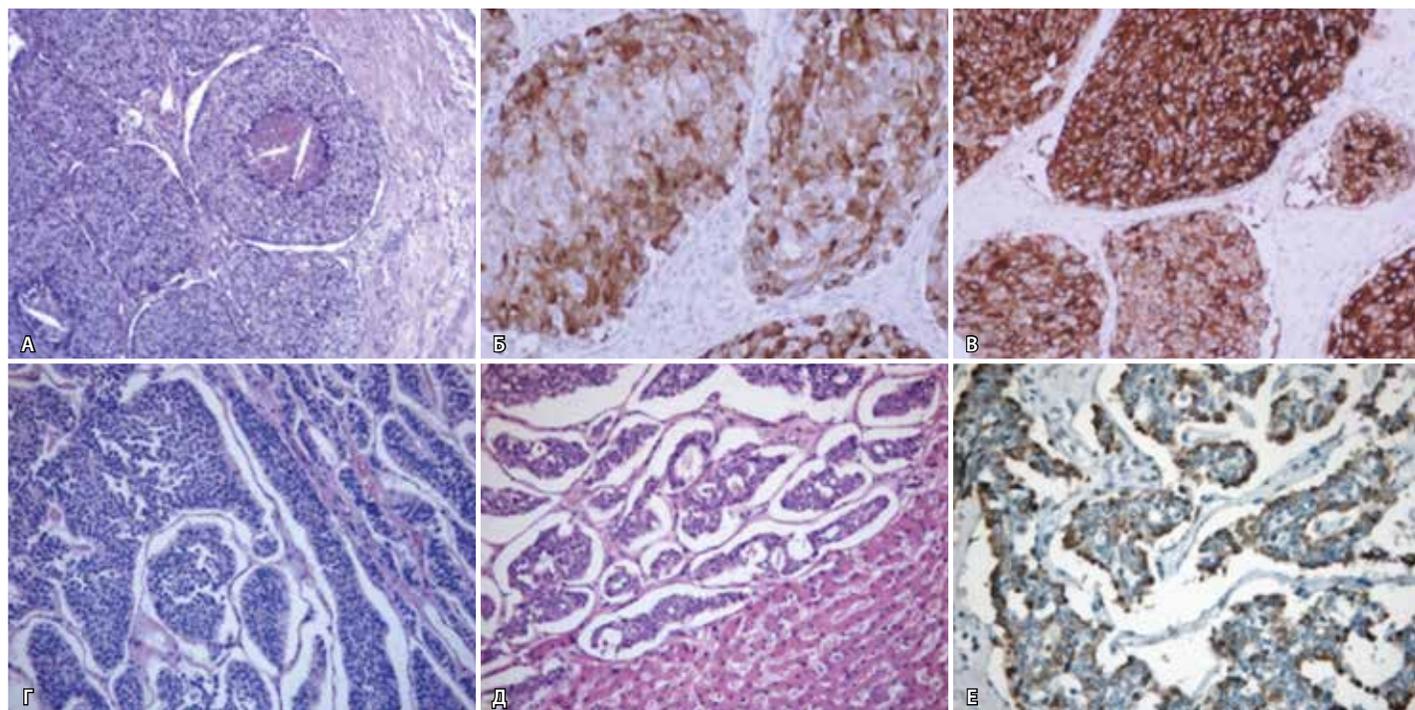
**Рис. 1.** Типичный карциноид легкого (А, Б, В). Атипичный карциноид легкого (Г, Д, Е). Атипичный карциноид тимуса (Ж, З, И). Структуры трабекулярно-железистого строения (А, Г), мелкие клетки с гиперхромными ядрами, центральные некрозы в атипичном карциноиде тимуса (Ж). Окраска гематоксилином и эозином (А × 250, Г × 250, Ж × 250). Иммуногистохимическая реакция с адренокортикотропным гормоном (Б × 250, Д × 250, З × 250) и с Ki-67 (В × 125, Е × 250, И × 250)

**Таблица 2.** Опухоли с АКТГ-эктопированным синдромом\*

Вид НЭО	Соотношение женщин / мужчин	Средний возраст, годы	Метастазы	Рецидив	Летальный исход	Ki-67
ТК легкого (n = 28)	15/13	38 ± 15	1/28	3/28	1/28	1,4 ± 1,3 Me = 0,8; (min 0; max 5); Q25;75 [0,5; 2,5]
АТК легкого (n = 8)	4/4	36 ± 10	2/8	6/8	1/8	14,5 ± 6,2 Me = 13; (min 8,3; max 28); Q25; 75 [10,5; 16,2]
Карциноиды тимуса (n = 10)	9/1	38 ± 12,5	5/6	7/8	5/8	16,9 ± 7,4 Me = 15,5; (min 10; max 33,5); Q25;75 [12; 18,25]
НЭО поджелудочной железы (n = 5)	5/0	46 ± 13	4/4	4/4	3/4	–

НЭО – нейроэндокринная опухоль, ТК – типичный карциноид, АТК – атипичный карциноид

\* В таблице приведены наиболее многочисленные по числу наблюдений группы



**Рис. 2.** Медуллярная карцинома щитовидной железы: комплексы солидного строения, центральный некроз (**А**, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 125$ ); экспрессия в клетках опухоли кальцитонина (**Б**, иммуногистохимическая реакция,  $\times 400$ ) и аденокортикотропного гормона (АКТГ) (**Б'**, иммуногистохимическая реакция,  $\times 400$ ). Нейроэндокринная АКТГ-секретирующая опухоль поджелудочной железы: комплексы солидно-альвеолярного строения из мономорфных мелких клеток (**Г**, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 125$ ), метастаз опухоли в печень (**Д**, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 250$ ), экспрессия АКТГ в клетках опухоли (**Е**, иммуногистохимическая реакция,  $\times 400$ )

удалось. У 22 (39%) пациентов возникли рецидивы (средний возраст  $35 \pm 13$  (минимум 16; максимум 62) лет; Q25; 75 [23; 40]). Летальные исходы заболевания мы наблюдали в 15 (25%) случаях, вне зависимости от возраста пациентов (средний возраст  $40 \pm 18$  (минимум 16; максимум 77) лет; Q25; 75 [28; 56]). При этом у 5 пациентов смерть наступила в первые дни после операции (до 13 суток), как после удаления первичного очага и/или его метастатических отсеков, так и после двусторонней адреналэктомии (1 пациент). Рецидивы устанавливали на основании лабораторных данных (повышение уровня АКТГ и кортизола в крови) и/или визуализационных методов исследования.

Карциномы легких и тимуса с АКТГ-ЭС делили на группы в соответствии с классификацией ВОЗ, 2015 (см. табл. 1), а НЭО поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта – с классификацией ВОЗ, 2010.

Наиболее часто АКТГ-ЭС наблюдался при карциномах легких – в 60% (36 случаев), большинство из них – 28, что составило 77,8% всех карцином легких, с Ki-67 от 0 до 5% – были верифицированы в соответствии с классификацией ВОЗ как ТК (рис. 1 А–В), остальные 8 (22,2%),

с Ki-67 от 8,3 до 28% – как АТК (табл. 2) (рис. 1 Г–Е). Рецидивы заболевания возникали как при ТК, так и при АТК, причем длительность ремиссии была от 4 месяцев до 5 лет и более. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с ТК легкого составила 85,7% (24/28), с АТК – только 25% (2/8). Летальность при ТК за весь срок наблюдения была зафиксирована в 1 (3,6%) случае в раннем послеоперационном периоде, а при АТК – в 12,5% (1/8). Отдаленные метастазы выявлены у 1 (1/28, 3,6%) пациента с ТК (в лимфатические узлы и печень) и у 3 (3/8, 37,5%) с АТК (в 2 случаях в печень, в 1 – в лимфатические узлы).

В нашей выборке карциномы тимуса с АКТГ-ЭС по частоте встречаемости занимали второе место после карцином легких, что соответствует данным литературы. Всего было выявлено 10 карцином тимуса (16,7% всех НЭО с АКТГ-ЭС). Все они были отнесены к АТК (ВОЗ, 2015): Ki-67 от 10 до 33,5%, наличие немногочисленных зон некроза или их отсутствие (рис. 1 Ж–И). Период ремиссии АКТГ-ЭС после удаления первичного очага длился менее 2 лет. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с карциномами тимуса составила 0%, летальность от прогрессирования



заболевания за этот период достигала 62,5% (5 из 8 клинически прослеженных случаев). Метастазы в регионарные лимфатические узлы при локализации первичного очага в тимусе наблюдались у 4 пациентов, отдаленные метастазы – у 5 (в кости таза, шейные и грудные позвонки) [30].

Медуллярный рак щитовидной железы с АКТГ-ЭС был выявлен у 3 пациентов: 2 мужчин 16 и 18 лет и 1 женщины 40 лет. У всех пациентов было агрессивное течение заболевания с наличием метастазов в лимфатические узлы шеи (максимальное число – 14), кости скелета. Все пациенты погибли от прогрессирования заболевания в сроки 1–5 лет после установления диагноза АКТГ-ЭС. Во всех наблюдениях высокий уровень АКТГ сочетался с очень высоким уровнем кальцитонина. В клетках медуллярного рака щитовидной железы также отмечалась коэкспрессия АКТГ и кальцитонина (рис. 2 А–В).

НЭО пищеварительного тракта с АКТГ-ЭС были представлены НЭО поджелудочной железы, слепой кишки и аппендикса. НЭО поджелудочной железы выявлены в 5 случаях (все у женщин в возрасте 27–62 лет). Четыре опухоли в соответствии с классификацией опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (ВОЗ, 2010) отнесли к НЭО поджелудочной железы Grade 2 (рис. 2 Г–Е), 1 – к НЭК поджелудочной железы Grade 3. Четыре из 5 (80%) пациенток умерли от прогрессирования заболевания в сроки от нескольких месяцев до 5 лет, одна с метастазами в печень жива, но наблюдается менее 1 года. У пациентки с НЭК поджелудочной железы Grade 3 с АКТГ-ЭС, которая прожила 8 месяцев, болезнь быстро прогрессировала с развитием множественных, в том числе отдаленных метастазов (в печень, кости скелета, легкие). По 1 случаю НЭО с АКТГ-ЭС были выявлены в слепой кишке и аппендиксе. Клиническая картина НЭО аппендикса с АКТГ-ЭС с метастазами в регионарные лимфатические узлы у пациентки 24 лет характеризовалась циклическим течением гиперкортицизма [31]. В настоящее время у пациентки ремиссия, которая длится уже 6 лет. НЭО Grade 1 слепой кишки с АКТГ-ЭС и с метастазами в лимфатические узлы брыжейки, инвазией подвздошной кишки и жировой клетчатки была выявлена у пациентки 52 лет [14]. У пациенток с НЭО червеобразного отростка и слепой кишки после радикального хирургического лечения наблюдается ремиссия заболевания в течение 6 и 3,5 года соответственно.

Пациентка с феохромоцитомой и эктопической продукцией АКТГ в настоящее время жива

без рецидива заболевания и без выявленных метастазов.

Во всех 3 случаях НЭО с АКТГ-ЭС с неизвестной первичной локализацией диагноз был поставлен на основании гормонального исследования и диагностических тестов, подтверждающих эктопическую продукцию АКТГ. В 2 случаях пациентки умерли от прогрессирования заболевания, а в 3-м случае данные о дальнейшей судьбе пациентки отсутствуют.

Таким образом, самая низкая выживаемость пациентов с АКТГ-ЭС (до 5 лет) наблюдалась при медуллярном раке щитовидной железы, НЭО поджелудочной железы и карциноидах тимуса – в 100% (3 из 3), 75% (3 из 4) и 62,5% (5 из 8) случаев.

Анализ морфологических и иммунофенотипических особенностей НЭО с АКТГ-ЭС показал: все опухоли, независимо от локализации, имели типичное для своего типа строение – солидное, альвеолярное, трабекулярное или смешанное (см. рис. 1, 2). В большинстве исследованных опухолей встречались структуры разного гистологического строения. Высокодифференцированные ТК легкого отличались от АТК легкого и тимуса по наличию умеренного или выраженного клеточного и ядерного полиморфизма, участков некроза и митозов (см. рис. 2 А–В). В АТК чаще встречались участки различного гистологического строения и разной степени дифференцировки – мелкоклеточные, веретенчатые, крупноклеточные, из темных и светлых клеток, с инвазией окружающей паренхимы легкого.

Во всех случаях при ИГХ исследовании в клетках опухолей была выявлена экспрессия нейроэндокринных маркеров – синаптофизина, хромогранина А, CD56 и АКТГ. Экспрессия АКТГ в разных опухолях варьировала от интенсивной и диффузной во всех клетках опухоли (3+) до неравномерно выраженной и очаговой (0–3+). НЭО разной степени злокачественности различались и по пролиферативной активности клеток (индексу Ki-67). АКТГ-продуцирующие НЭО в большинстве случаев (76%) не только экспрессировали АКТГ, но обладали полигормональной активностью, секретировав как тропные гормоны гипофиза, так и кальцитонин. Отмечали сочетанную экспрессию АКТГ и соматотропного гормона (62%; 18/29), АКТГ и кальцитонина (26,5%; 7/29), а также АКТГ, соматотропного гормона и пролактина (13,8%; 4/29) [29]. Во всех случаях медуллярного рака щитовидной железы наблюдалась коэкспрессия АКТГ и кальцитонина. Карциноид слепой кишки был образован из двух разных компонентов, клетки



каждого из которых экспрессировали или серотонин, или АКТГ.

Следует подчеркнуть, что важнейшим параметром, определяющим выживаемость и прогноз пациентов с НЭО, в том числе с АКТГ-ЭС, является митотическая и пролиферативная активность опухолевых клеток [32, 33]. Как уже говорилось выше, ТК и АТК бронхолегочной локализации и тимуса классифицировали в соответствии с определением индекса пролиферации опухолевых клеток – Ki-67 (см. табл. 2). Самые низкие значения среднего индекса Ki-67 были определены в ТК легкого –  $1,4 \pm 1,3$  (0–5), в АТК легкого и тимуса он составил  $14,5 \pm 6,2$  (8,3–28) и  $16,9 \pm 7,4$  (10–33,5) соответственно. Для НЭО поджелудочной железы в 3 случаях, где этот индекс определялся, он был равен 4, 20 и 30%. В 3 наблюдениях медуллярного рака щитовидной железы индекс Ki-67 был равен 5, 22 и 23%, в НЭО слепой кишки и аппендикса – 0 и 18,5%, а в феохромоцитоме – 4%.

## Обсуждение

Хорошо известно, что самой частой причиной АКТГ-ЭС становятся карциномы бронхолегочной локализации, а опухоли других локализаций встречаются значительно реже [12]. Объективная статистика о частоте встречаемости АКТГ-ЭС отсутствует, а те данные, которые приводятся, варьируют в широких пределах. Так, в ряде исследований было показано, что из 44, 90 и 106 исследованных случаев опухолей с АКТГ-ЭС карциномы легкого составили 25–38,9%, карциномы тимуса – 4,5–5,6%, НЭО поджелудочной железы – 1,1–6,8%, медуллярный рак щитовидной железы – 2,2–2,3%, феохромоцитомы – 2,3–5,6%, НЭО желудочно-кишечного тракта – до 1%, а опухоли без установленной первичной локализации – 18,9% [9, 26, 27]. Клиническая симптоматика АКТГ-ЭС может возникнуть и при росте опухолей других типов, таких как мезотелиома, рак желудка и яичников, что еще больше усложняет диагностический поиск [11].

Пациенты с АКТГ-ЭС – люди трудоспособного возраста, среди которых есть совсем молодые и дети. В нашем исследовании средний возраст пациентов составил  $39 \pm 14$  (16–77) лет, что согласуется с данными других исследователей:  $37,6 \pm 14,8$  (8–72) года и  $45,9 \pm 15,3$  (15–80) года [26, 27]. Однако по соотношению полов наши данные различаются: так, в процитированных выше исследованиях разницы в соотношении полов выявлено не было (1:1 и 1,1:1), а среди наших пациентов женщин было почти вдвое больше, чем мужчин (1,72:1).

От момента манифестации АКТГ-ЭС до установления верного диагноза часто проходит не один год, при этом иногда пациентам по жизненным показаниям проводится одно- или двусторонняя адреналэктомия [34–36]. Причиной поздней диагностики может быть объективная сложность визуализации небольших образований легкого, особенно при их редкой локализации – в щитовидной железе, пищеварительном тракте, надпочечниках и других органах, где их диагностика особенно трудна [23].

Стадия заболевания, локализация первичной опухоли, гистологический вариант, возраст, пол, время до постановки диагноза считаются важными прогностическими факторами. Однако у больных с АКТГ-ЭС наибольшее значение для прогноза клинического течения заболевания имеет локализация первичной опухоли. Именно поэтому очень важно как можно раньше обнаружить и удалить опухоль с АКТГ-ЭС.

По данным К. Oberg и соавт., при ТК бронхолегочной локализации 5-летняя выживаемость составляет 80%, при АТК этой же локализации – 60%, при карциномах тимуса – от 0 до 50% [12]. I.C. Okereke и соавт. отметили более частое поражение лимфатических узлов при АТК легких – в 28% (7/25) случаев против 8% (8/96) случаев при ТК [37]. N.M. Neary и соавт. показали, что у 50% пациентов с карциномами тимуса в течение 20–36 месяцев после тимэктомии возникли рецидивы с метастазами в медиастинальные лимфатические узлы, кости, параситовидные железы, молочную железу [38]. В этой выборке пациентов с карциномами тимуса часто встречались молодые люди и дети (средний возраст 21 год, от 7 до 51 года), мужчин было вдвое больше, чем женщин [38]. Среди наших пациентов, напротив, значительно преобладали женщины (9:1) и средний возраст был существенно выше –  $38 \pm 12,5$  года. Поскольку при локализации НЭО с АКТГ-ЭС в тимусе прогноз плохой, в лечении таких пациентов, очевидно, следует использовать более активную тактику, чем при опухолях легких, включающую химио- и лучевую терапию.

В настоящей работе по частоте встречаемости карциномы тимуса с АКТГ-ЭС занимали второе место после карцином легкого и составили 16,7%. Все они в соответствии с классификацией ВОЗ (2015) были отнесены к АТК. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с этой патологией была 0%, а летальность от прогрессирования заболевания за этот же период – 62,5%. У всех пациентов были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы



и отдаленные – в кости таза, шейные и грудные позвонки, кости скелета, поджелудочную железу, легкое, головной мозг, яичники, кожу [32].

НЭО с АКТГ-ЭС в легких и бронхах в большинстве случаев имеют более благоприятный прогноз течения заболевания с более длительным выживанием пациентов, чем при локализации опухолей в других органах [12, 37, 39]. Однако в последнее время накапливается все больше данных о том, что у 5–70% пациентов с карциномами легких через годы и даже десятилетия после удаления первичного очага могут возникать рецидивы и метастазы в регионарные лимфатические узлы, а в ряде случаев и отдаленные – в печень, кости, кожу, головной мозг, молочную железу и другие органы [39–42]. Такой большой разброс – от 5 до 70% – для потенциально злокачественных вариантов НЭО бронхолегочной локализации служит дополнительным аргументом, определяющим необходимость более точной их дифференциальной диагностики с выделением факторов повышенного риска, одним из которых может быть эктопическая продукция АКТГ. Реальное соотношение между ТК, АТК, мелкоклеточной и крупноклеточной НЭК легких остается спорным и не до конца изученным вопросом, особенно с учетом того, что новая классификация НЭО легких и тимуса изменила границы градаций между ТК и АТК, а также расширила категорию АТК за счет включения в нее части опухолей, которые раньше относились к крупноклеточной НЭК. Мы проанализировали 152 НЭО бронхолегочной локализации, и их распределение между ТК, АТК, мелкоклеточной и крупноклеточной НЭК легких согласно классификации ВОЗ (2015) составило 32, 21, 39, 8% соответственно [43].

НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС встречаются редко (однако по некоторым данным они могут составлять до 15% всех случаев этой патологии), преимущественно наблюдаются у женщин (64%), часто достигают больших размеров и дают метастазы в печень, практически не отвечают на терапию и имеют плохой прогноз. R. Maragliano и соавт. [18] проанализировали 10 собственных наблюдений НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС и 139 случаев, описанных в литературе к 2015 г. Авторы показали, что, хотя большинство НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС были высокодифференцированными опухолями (Grade 1, 2), 5-летняя выживаемость составила только 35%. Для сравнения: у пациентов с инсулиномами, гастриномами, соматостатиномами и нефункционирующими опухолями поджелудочной железы 5-летняя выживаемость

была 97, 72, 75,2 и 80% соответственно. Такую низкую выживаемость пациентов с НЭО поджелудочной железы с АКТГ-ЭС можно объяснить тем, что ярко выраженная клиническая симптоматика возникает только на поздних стадиях опухолевого роста, когда уже имеются метастазы в печень [11, 15, 23, 44, 45].

Опубликовано относительно небольшое количество работ, в которых отражены особенности клинического течения АКТГ-ЭС при медулярном раке щитовидной железы, но все наблюдения характеризовались неблагоприятным клиническим прогнозом [20–22, 46]. У всех наших пациентов с медулярным раком щитовидной железы с эктопической продукцией АКТГ было крайне агрессивное течение заболевания, все они погибли от прогрессирования болезни в течение 1–5 лет. Двое больных были молодыми людьми в возрасте 16 и 17 лет, что позволяет высказать гипотезу о наличии у них не диагностированного при жизни наследственного заболевания – синдрома множественной эндокринной неоплазии 2Б типа (синдром Горлина), для которого типичен летальный исход от прогрессирования медулярного рака щитовидной железы в возрасте до 20 лет.

Причиной АКТГ-ЭС могут стать и опухоли надпочечников – феохромоцитомы. Им свойственно сравнительно благоприятное клиническое течение [10, 23–25, 47].

В литературе приводятся немногочисленные случаи НЭО желудочно-кишечного тракта с АКТГ-ЭС с локализацией опухолей в желудке, двенадцатиперстной, подвздошной, ободочной и слепой кишке, аппендиксе [7, 14, 16, 19, 20, 31, 48]. Чтобы определить прогноз для таких редких вариантов опухолей, как НЭО желудочно-кишечного тракта, продуцирующие АКТГ, необходимо проанализировать более репрезентативные по числу наблюдений группы. Два наблюдения, которые представлены в нашей работе, отличались менее агрессивным клиническим течением, чем при локализации опухолей в тимусе, щитовидной и поджелудочной железе. Что касается циклического течения АКТГ-ЭС, которое отмечалось у пациентки с карциноидом червеобразного отростка [31], в литературе описано 65 случаев циклического течения АКТГ-ЭС, из которых 26% составили опухоли легкого, в 1 случае с очень агрессивным клиническим течением (пациент прожил менее 1 года) [25, 49].

Молекулярно-генетические механизмы возникновения эктопической продукции АКТГ в опухолях разных типов еще недостаточно



исследованы. При изучении карциноидов тимуса с АКТГ-ЭС был выявлен дисбаланс генов на 10 хромосомах: умножения на 7p, 7q, 11q, 12q и 20q и утраты на 6q, 6p, 4q, 3p, 10q, 11q и 13q [50, 51], утрата гетерозиготности (ЛОН) хромосомы 1p [52], а также утрата на хромосоме 3, 9p21-peter, Y и умножение на хромосоме 19p [53]. Не вызывает сомнений необходимость дальнейших исследований генома этих опухолей – возможно, новые данные прольют свет на генетические аномалии, ответственные за возникновение АКТГ-ЭС, объяснят различие в тяжести течения заболевания в зависимости от локализации опухолей, а также смогут выявить клеточно-молекулярные мишени для разработки более эффективных схем терапии.

Несмотря на яркую клиническую картину и быстрое прогрессирование симптомов гиперкортицизма, определение источника повышенной секреции АКТГ часто оказывается сложной диагностической проблемой, которая включает анализ клинических данных, инструментальные, биохимические и морфологические методы исследования. В первую очередь это связано со сложностями топической диагностики, поскольку АКТГ-продуцирующие опухоли могут быть настолько малы, что выявить их доступными инструментальными методами бывает трудно. Основной метод лечения АКТГ-ЭС – хирургический. Метод и объем операции

зависит от локализации первичного очага, наличия инвазии окружающих тканей и метастазов. Возникновение метастазов НЭО в 93% случаев сопровождается повышением у пациентов уровня хромогранина А в сыворотке, что позволяет прогнозировать возникновение у них рецидива заболевания [40]. Причиной рецидива могут быть продолженный рост опухоли при нерадикально выполненной операции или появление метастазов. Именно поэтому пациентам с НЭО с АКТГ-ЭС рекомендуется динамическое наблюдение с регулярным определением уровня хромогранина А, АКТГ и кортизола в сыворотке.

## Выводы

1. При локализации первичного очага в тимусе следует проводить более тщательный поиск возможных метастатических очагов и более частый мониторинг после удаления источника гиперсекреции АКТГ, принимая во внимание, что в данном исследовании в 100% случаев (95% доверительный интервал 72,25–100) наблюдалось метастатическое поражение при локализации НЭО в тимусе.
2. Наиболее неблагоприятным фактором прогноза при АКТГ-ЭС выступает локализация опухолей в тимусе, поджелудочной и щитовидной железе, что определяет необходимость использования дифференцированного подхода к лечению пациентов с этим синдромом. ☺

### Конфликт интересов

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

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Литература

1. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10): 2655–64. doi: 10.1002/cncr.23883.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4): 934–59. doi: 10.1002/cncr.11105.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
5. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferttheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
6. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
7. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014;45(5):1045–56. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.001.
8. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women". *Lancet*. 1928;2:1022–3.
9. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934–40. doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
10. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–23. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093.
11. Fazel P, Ganesa P, Mennel RG, Austin NA. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in carcinoid tumors. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(2):140–3.
12. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v220–2. doi: 10.1093/annonc/mdq191.
13. Марова ЕИ, Кокшарина НВ, Рожинская ЛЯ. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки. Проблемы эндо-



- кринологии. 2010;56(5):8–14. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl20105658-14>.
14. Кузнецов НС, Марова ЕИ, Ремизов ОВ, Латкина НВ, Воскобойников ВВ, Добрева ЕА, Крылов ВВ, Воронкова ИА. АКТГ-продуцирующая опухоль слепой кишки. Клинический случай. Эндокринная хирургия. 2013;7(2): 39–44. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/serg2013239-44>.
15. Гуревич ЛЕ, Бессмертная ВС, Бритвин ТА, Полякова ГА, Пантелеева ЕИ, Богатырев ОП, Самойлов МА. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (клиническое наблюдение). Анналы хирургии. 2010;(2):73–5.
16. Perakakis N, Laubner K, Keck T, Steffl D, Lausch M, Meyer PT, Burger D, Csanadi A, Seufert J. Ectopic ACTH-syndrome due to a neuroendocrine tumour of the appendix. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(9):525–9. doi: 10.1055/s-0031-1284368.
17. Dobnig H, Stepan V, Leb G, Wolf G, Buchfelder M, Krejs GJ. Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid. *J Intern Med*. 1996;239(4):365–9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.416763000.x.
18. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, Milione M, Basturk O, Klimstra DS, Wachtel A, Uccella S, Vicari E, Milesi M, Davi MV, Scarpa A, Sessa F, Capella C, La Rosa S. 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.
19. Uecker JM, Janzow MT. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone producing carcinoid of the duodenum. *Am Surg*. 2005;71(5):445–6.
20. Singer J, Werner F, Koch CA, Bartels M, Aigner T, Lincke T, Fasshauer M, Paschke R. Ectopic Cushing's syndrome caused by a well differentiated ACTH-secreting neuroendocrine carcinoma of the ileum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(8):524–9. doi: 10.1055/s-0029-1243634.
21. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10): 4565–8. doi: 10.1210/jc.2002-021796.
22. Miehle K, Tannapfel A, Lamesch P, Borte G, Schenker E, Kluge R, Ott RA, Wiechmann V, Koch M, Kassahun W, Paschke R, Koch CA. Pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin production upon second recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8): 3731–6. doi: 10.1210/jc.2003-032164.
23. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, de Mendonça BB. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):725–33. doi: 10.1530/eje.1.02278.
24. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. 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.
25. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Fradjese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin 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.
26. O'Brien T, Young WF Jr, Davila DG, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Vale W, van Heerden JA. Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotrophin-releasing hormone, corticotrophin and vasopressin by a pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(5):460–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02359.x.
27. Amouzegar A, Ghanei A, Azizi F. Cushing's syndrome accompanied with adrenal and pancreatic mass: a case report. *Int J Endocrinol Metab*. 2008;(3):154–7.
28. Kasperlik-Zauska AA, Jeske W, Migdalska B. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from a primary ovarian carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(4):501–2.
29. Воронкова ИА. Нейроэндокринные опухоли негипофизарной локализации, продуцирующие АКТГ: клинические, морфологические, иммуногистохимические характеристики: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013. 158 с.
30. Комердус ИВ, Чеканова АВ, Древаль АВ. Клинический случай АКТГ-продуцирующей карциномы тимуса. *Русский медицинский журнал*. 2016;(1):25–8.
31. Воронкова ИА, Арапова СА, Марова ЕИ, Кузнецов НС, Абросимов АЮ, Рожинская ЛЯ. АКТГ-эктопический синдром циклического течения; нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(4):23–7.
32. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):273–84. doi: 10.1097/JTO.0000000000000092.
33. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1258–64. doi: 10.1038/modpathol.2012.81.
34. Ветшев ПС, Мельниченко ГА, Павлова МГ, Рыбин ВК, Полуниев ГВ, Гуревич ЛЕ. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопированного синдрома. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2006;(9):63–5.
35. Павлова МГ, Харнас СС, Ипполитов ЛИ, Егоров АВ, Колода ДЕ, Полуниев ГВ, Зыкова ПГ, Янкин ПЛ, Гуревич ЛЕ, Волков РЮ, Рабинович ЭЗ. АКТГ-эктопированный синдром (клиническое наблюдение). *Клиницист*. 2008;(3):25–9.
36. Doherty GM. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):807–17. doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.004.
37. Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, Ng TT. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:35. doi: 10.1186/s13019-016-0424-0.
38. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, Boyce AM, Schaub N, Kwong K, Stratakis CA, Moran CA, Giaccone G, Nieman LK. 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.
39. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Oberg K, Skogseid B. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol*. 2001;12(10):1383–91. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1012569909313>.
40. Калинин АП, Казанцева ИА, Бритвин ТА, Гуревич ЛЕ, Котова ИВ. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный бронхиальным карциноидом (клиническое наблюдение). *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(5): 48–50.
41. Бритвин ТА, Калинин АП. АКТГ-эктопированный синдром. *Клиническая медицина*. 2003;81(9):8–13.
42. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, Healy D, Rusch V, Huang J. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1156–62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.047.
43. Гуревич ЛЕ, Корсакова НА, Воронкова ИА, Казанцева ИА, Ашевская ВЕ, Титов АГ, Когония ЛМ, Мазурин ВС, Шабаров ВЛ. Прогностическое и дифференциально-диагностическое значение экспрессии цитокератинов 7 и 19 и тиреоидного фактора транскрипции-1 в нейроэндокринных опухолях легких разной степени злокачественности. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(5):613–23. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-613-623.
44. Kondo T, Matsuyama R, Ashihara H, Matsuo Y, Sasaki K, Goto R, Ono K, Takaki Y, Honda Y, Iyama K, Kawashima J, Motoshima H, Tsuruzoe K, Miyamura N, Araki E. A case of ectopic adrenocorticotropin hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor with multiple liver



- metastases. *Endocr J*. 2010;57(3):229–36. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-179>.
45. Vaduganathan M, Nagarur A, Kerr DA, Lauter KB, Padmanabhan A, Raghavan S, Pallais JC, Fenves AZ. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015;28(1):46–9.
46. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, Boudina M, Kontogeorgos G, Iakovou I, Efstratiou I, Patakiouta F, Vainas I. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Hormones (Athens)*. 2008;7(3):259–62.
47. Марова ЕИ, Воронкова ИА, Лапшина АМ, Арапова СД, Кузнецов НС, Рожинская ЛЯ, Животов ВА, Жарков ОБ, Гуревич ЛЕ, Полякова ГА. Феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):46–52. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/omet2015346-52>.
48. Tsuchiya K, Minami I, Tateno T, Izumiya H, Doi M, Nemoto T, Mae S, Kasuga T, Osamura RY, Oki Y, Hirata Y. Malignant gastric carcinoma causing ectopic ACTH syndrome: discrepancy of plasma ACTH levels measured by different immunoradiometric assays. *Endocr J*. 2005;52(6):743–50. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.52.743>.
49. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):245–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-07-0262>.
50. Bi YF, Liu RX, Ye L, Fang H, Li XY, Wang WQ, Zhang J, Wang KK, Jiang L, Su TW, Chen ZY, Ning G. Gene expression profiles of thymic neuroendocrine tumors (carcinoids) with ectopic ACTH syndrome reveal novel molecular mechanism. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1273–82. doi: [10.1677/ERC-08-0325](http://dx.doi.org/10.1677/ERC-08-0325).
51. Rieker RJ, Aulmann S, Penzel R, Schnabel PA, Blaeker H, Esposito I, Morresi-Hauf A, Otto HF, Hecker E, Dienemann H, Schirmacher P, Mechttersheimer G. Chromosomal imbalances in sporadic neuroendocrine tumours of the thymus. *Cancer Lett*. 2005;223(1):169–74. doi: [10.1016/j.canlet.2004.10.027](http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2004.10.027).
52. Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmela P. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 1998;228(1):99–105.
53. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):437–50. doi: [10.1677/erc.0.0100437](http://dx.doi.org/10.1677/erc.0.0100437).
1. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655–64. doi: [10.1002/cncr.23883](http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23883).
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934–59. doi: [10.1002/cncr.11105](http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11105).
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72. doi: [10.1200/JCO.2007.15.4377](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377).
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
5. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: [10.1002/cncr.23542](http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23542).
6. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20. doi: [10.1093/annonc/mdv041](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv041).
7. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsushima M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014;45(5):1045–56. doi: [10.1016/j.humpath.2014.01.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.01.001).
8. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women". *Lancet*. 1928;2:1022–3.
9. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934–40. doi: [10.1007/s00268-001-0032-5](http://dx.doi.org/10.1007/s00268-001-0032-5).
10. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–23. doi: [10.1210/jcem.86.1.7093](http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093).
11. Fazel P, Ganesa P, Mennel RG, Austin NA. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in carcinoid tumors. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(2):140–3.
12. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v220–2. doi: [10.1093/annonc/mdq191](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq191).
13. Marova EI, Kokshagina NV, Rozhinskaia LI. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumours. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):8–14. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl20105658-14>.
14. Kuznetsov NS, Marova EI, Remizov OV, Latkina NV, Voskoboynikov VV, Dobrova EA, Krylov VV, Voronkova IA. ACTH-secreting tumor of cecum. Case report. *Endocrine Surgery*. 2013;7(2):39–44. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/serg2013239-44>.
15. Gurevich LE, Bessmertnaya VS, Britvin TA, Polyakova GA, Panteleeva EI, Bogatyrev OP, Samoilov MA. ACTG-ectopic syndrome associated with neuroendocrinal tumor of pancreas (clinical observation). *Annaly Khirurgii*. 2010;(2):73–5. Russian.
16. Perakakis N, Laubner K, Keck T, Steffl D, Lausch M, Meyer PT, Burger D, Csanadi A, Seufert J. Ectopic ACTH-syndrome due to a neuroendocrine tumour of the appendix. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;19(9):525–9. doi: [10.1055/s-0031-1284368](http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1284368).
17. Dobnig H, Stepan V, Leb G, Wolf G, Buchfelder M, Krejs GJ. Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid. *J Intern Med*. 1996;239(4):365–9. doi: [10.1046/j.1365-2796.1996.416763000.x](http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.1996.416763000.x).
18. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, Milione M, Basturk O, Klimstra DS, Wachtel A, Uccella S, Vicari E, Milesi M, Davi MV, Scarpa A, Sessa F, Capella C, La Rosa S. 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](http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000340).
19. Uecker JM, Janzow MT. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone producing carcinoid of the duodenum. *Am Surg*. 2005;71(5):445–6.
20. Singer J, Werner F, Koch CA, Bartels M, Aigner T, Lincke T, Fasshauer M, Paschke R. Ectopic Cushing's syndrome caused by a well differentiated ACTH-secreting neuroendocrine carcinoma of the ileum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(8):524–9. doi: [10.1055/s-0029-1243634](http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243634).
21. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma:



- diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4565–8. doi: 10.1210/jc.2002-021796.
22. Miehle K, Tannapfel A, Lamesch P, Borte G, Schenker E, Kluge R, Ott RA, Wiechmann V, Koch M, Kassahun W, Paschke R, Koch CA. Pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin production upon second recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8): 3731–6. doi: 10.1210/jc.2003-032164.
23. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, de Mendonça BB. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(5):725–33. doi: 10.1530/eje.1.02278.
24. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. 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.
25. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin 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.
26. O'Brien T, Young WF Jr, Davila DG, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Vale W, van Heerden JA. Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotrophin-releasing hormone, corticotrophin and vasopressin by a pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(5):460–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02359.x.
27. Amouzegar A, Ghanei A, Azizi F. Cushing's syndrome accompanied with adrenal and pancreatic mass: a case report. *Int J Endocrinol Metab.* 2008;3(3):154–7.
28. Kasperlik-Zauska AA, Jeske W, Migdalska B. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from a primary ovarian carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):501–2.
29. Voronkova IA. ACTH producing neuroendocrine tumors with non-hypophyseal localization: clinical, morphological, and immunochemical characteristics [dissertation]. Moscow; 2013. 158 p.
30. Komerduš IV, Chekanova AV, Dreval' AV. A clinical case of an ACTH producing thymus carcinoma. *Russian Medical Journal.* 2016;(1):25–8. Russian.
31. Voronkova IA, Arapova SD, Marova EI, Kuznetsov NS, Abrosimov AI, Rozhinskaja LI. ACTH-ectopic syndrome with the cyclic clinical course; the cecal neuroendocrine tumour. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(4): 23–7. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl201359423-27>.
32. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):273–84. doi: 10.1097/JTO.0000000000000092.
33. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1258–64. doi: 10.1038/modpathol.2012.81.
34. Vetshev PS, Mel'nichenko GA, Pavlova MG, Rybin VK, Polunin GV, Gurevich LE. Ectopic ACTH syndrome: a clinical observation. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2006;(9):63–5. Russian.
35. Pavlova MG, Kharnas SS, Ippolitov LI, Egorov AV, Koloda DE, Polunin GV, Zykova PG, Yankin PL, Gurevich LE, Volkov RYu, Rabinovich EZ. Ectopic ACTH syndrome (clinical case). *The Clinician.* 2008;(3):25–9. Russian.
36. Doherty GM. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):807–17. doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.004.
37. Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, Ng TT. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:35. doi: 10.1186/s13019-016-0424-0.
38. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, Boyce AM, Schaub N, Kwong K, Stratakis CA, Moran CA, Giaccone G, Nieman LK. 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.
39. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Oberg K, Skogseid B. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol.* 2001;12(10):1383–91. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1012569909313>.
40. Kalinin AP, Kazantseva IA, Britvin TA, Gurevich LE, Kotova IV. Ectopic ACTH syndrome caused by bronchial carcinoid (a clinical case). *Problems of Endocrinology.* 2002;48(5):48–50. Russian.
41. Britvin TA, Kalinin AP. ACTH-ectopic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina.* 2003;81(9):8–13.
42. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, Healy D, Rusch V, Huang J. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1156–62. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.05.047.
43. Gurevich LE, Korsakova NA, Voronkova IA, Kazantseva IA, Ashevskaya VE, Titov AG, Kogoniya LM, Mazurin VS, Shabarov VL. The prognostic and differential diagnostic value of cytokeratin 7 and 19, and thyroid transcription factor-1 expression in lung neuroendocrine tumors of various grades. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(5):613–23. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-613-623.
44. Kondo T, Matsuyama R, Ashihara H, Matsuo Y, Sasaki K, Goto R, Ono K, Takaki Y, Honda Y, Iyama K, Kawashima J, Motoshima H, Tsuruzoe K, Miyamura N, Araki E. A case of ectopic adrenocorticotropin hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases. *Endocr J.* 2010;57(3):229–36. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-179>.
45. Vaduganathan M, Nagarur A, Kerr DA, Lauter KB, Padmanabhan A, Raghavan S, Pallais JC, Fennes AZ. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin hormone production. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(1):46–9.
46. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, Boudina M, Kontogeorgos G, Iakovou I, Efstratiou I, Patakiouta F, Vainas I. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Hormones (Athens).* 2008;7(3):259–62.
47. Marova EI, Voronkova IA, Lapshina AM, Arapova SD, Kuznetsov NS, Rozhinskaya LY, Zhivotov VA, Zharkov OB, Gurevich LE, Polyakova GA. Adrenocorticotropin hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases. *Obesity and Metabolism.* 2015;12(3):46–52. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/omet2015346-52>.
48. Tsuchiya K, Minami I, Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Nemoto T, Mae S, Kasuga T, Osamura RY, Oki Y, Hirata Y. Malignant gastric carcinoid causing ectopic ACTH syndrome: discrepancy of plasma ACTH levels measured by different immunoradiometric assays. *Endocr J.* 2005;52(6): 743–50. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.52.743>.
49. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(3):245–54. doi: 10.1530/EJE-07-0262.
50. Bi YF, Liu RX, Ye L, Fang H, Li XY, Wang WQ, Zhang J, Wang KK, Jiang L, Su TW, Chen ZY, Ning G. Gene expression profiles of thymic neuroendocrine tumors (carcinoids) with ectopic ACTH syndrome reveal novel molecular mechanism. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1273–82. doi: 10.1677/ERC-08-0325.
51. Rieker RJ, Aulmann S, Penzel R, Schnabel PA, Blaeker H, Esposito I, Morresi-Hauf A, Otto HF, Hecker E, Dienemann H, Schirmacher P, Mechttersheimer G. Chromosomal imbalances in sporadic neuroendocrine tumours of the thymus. *Cancer Lett.* 2005;223(1):169–74. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.027.
52. Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmele P. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 1998;228(1):99–105.
53. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(4): 437–50. doi: 10.1677/erc.0.0100437.



## Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome

Gurevich L.E.<sup>1</sup> • Voronkova I.A.<sup>2</sup> • Marova E.I.<sup>2</sup> • Rozhinskaya L.Ya.<sup>2</sup> • Lapshina A.M.<sup>2</sup> • Britvin T.A.<sup>1</sup> • Komerduš I.V.<sup>1</sup>

**Background:** Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent Cushing's syndrome is a type hypercorticism caused by ectopic production of ACTH and/or its precursors by neuroendocrine tumors (NET) of various localization, such as lung and thymus carcinoids, less frequently those of pancreas and gastrointestinal tract, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, small cell lung cancer, as well as some other tumor types. The wide spectrum of tumors associated with the ectopic ACTH syndrome (EAS) makes their diagnosis and treatment a complicated issue. **Materials and methods:** The study was done with surgical and diagnostic biopsy samples from 60 patients who had tumors with EAS, 36 (60%) of them being bronchopulmonary carcinoids, 10 (16.7%) thymus carcinoids, 5 (8.3%) pancreatic NETs, 3 (5%) medullary thyroid cancers, 3 (5%) NETs of unknown primary localization, and NET of appendix, cecum and pheochromocytoma (one case of each, i.e. 1.7%, 1.7%, 1.7%). There were 38 female and 22 male patients (1.72:1), with their mean age of 39 ± 14 years (range, 16 to 77 years). We analyzed their clinical data, as well as the results of morphological and immunohistochemical examination of the tumors. **Results:** According to the World Health Organization classification (2015), typical carcinoids (TC) of the lung were found in 77.8% (28/36) of the bronchopulmonary tumors. 22.2% (8/36) of the bronchopulmonary tumors and all thymus tumors (100%, n = 10) were classified as atypical carcinoids (ATC). Four pancreatic NETs were classified as Grade 2 (G2), 1 as G3, and NETs of the cecum and appendix as G1 and G2, respectively. At present, 29 (48%) patients are living with no relapse (mean age 39 ± 13.5 years), whereas 22 (37%) of patients

developed a relapse (mean age 35 ± 13 years), and 15 (25%) of them died, regardless of the age of the patients. The history of the disease was not traced in 4 cases. 5-year relapse-free survival of patients with TC of the lung was 85.7% (24/28), of those with ATC 25% (2/8), with ATC of the thymus and medullary thyroid cancer 0%. Mortality from to TC of the lung for the entire follow-up period was 3.6% (1/28), to ATC 12.5% (1/8), to ATC of the thymus and for medullary thyroid cancer 62.5% and 100%, respectively. The patients with NET of the cecum, appendix and pheochromocytoma are alive without progression for 4, 5 and 6 years, respectively. Therefore, the lowest 5-year survival of patients with EAS was observed in medullary thyroid cancer, pancreatic NET and thymus carcinoids: in 100% (3/3), 75% (3/4), and 57.1% (4/7), respectively. **Conclusion:** The most unfavorable prognostic factors in the EAS are the localization of tumors in the thymus, pancreas and thyroid gland. This indicates the necessity of a differentiated treatment approaches to patients with this syndrome.

**Key words:** ectopic ACTH syndrome, neuroendocrine tumor, prognostic factor, survival

**For citation:** Gurevich LE, Voronkova IA, Marova EI, Rozhinskaya LYa, Lapshina AM, Britvin TA, Komerduš IV. Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome. Almanac of Clinical Medicine. 2017;45(4):289–301. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301

Received 16 April 2017; Accepted 27 April 2017

**Gurevich Larisa E.** – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

✉ 6/2–12 Begovaya ul., Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22. E-mail: larisgur@mail.ru

**Voronkova Iya A.** – MD, PhD, Physician, Parathyroid Glands Pathology Department<sup>2</sup>

**Marova Evgeniya I.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Bone Disease<sup>2</sup>

**Rozhinskaya Lyudmila Ya.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology<sup>2</sup>

**Lapshina Anastasiya M.** – MD, PhD, Department of Fundamental Pathomorphology<sup>2</sup>

**Britvin Timur A.** – MD, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery<sup>1</sup>

**Komerduš Irina V.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation