



Е.Н. Гринева, У.А. Цой, Д.В. Рыжкова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Эктопический АКТГ-синдром: ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Эктопический АКТГ-синдром (ЭАС) представляет собой симптомокомплекс, вызванный хронической избыточной продукцией кортизола надпочечниками вследствие стимуляции их аденокортикотропным гормоном (АКТГ). ЭАС — редкая патология, он составляет примерно 20% всех случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма и до 10% — всех причин эндогенной автономной продукции кортизола, однако часто ассоциирован с тяжелым гиперкортицизмом и является угрожающим для жизни состоянием. Источниками эктопической секреции АКТГ выступают нейроэндокринные опухоли (НЭО), которые различаются гистологическим типом, степенью злокачественности, течением, а также имеют различную, часто трудно выявляемую локализацию. Своевременное обнаружение НЭО, продуцирующей АКТГ, снижает риск смерти больного как от тяжелого гиперкортицизма, так и от самой опухоли. В настоящей статье описаны особенности течения ЭАС, возможности его диагностики и представлен алгоритм обнаружения ЭАС, созданный на основе новейших достижений российской и мировой медицины.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, гиперкортицизм, эктопический АКТГ-синдром, функциональная визуализация

**Для цитирования:** Гринева Е.Н., Цой У.А., Рыжкова Д.В. Эктопический АКТГ-синдром: возможности современной диагностики. Вестник РАМН. 2024;79(1):77–86. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12677>

77

## Введение

Эктопический АКТГ-синдром (ЭАС) представляет собой симптомокомплекс, вызванный хронической избыточной продукцией кортизола надпочечниками вследствие стимуляции их аденокортикотропным гормоном (АКТГ) нейроэндокринными опухолями (НЭО), расположенными вне гипофиза. Крайне редко НЭО могут продуцировать кортикотропин-рилизинг гормоном (КТРГ) только или совместно с АКТГ. Первые сообщения о случаях гиперпродукции АКТГ непитуитарными источниками появились в начале прошлого века, понятие ЭАС было сформулировано G.W. Liddle в 1962 г. [1], но до сих пор не предложен оптимальный алгоритм его выявления. Между тем известно, что раннее обнаружение АКТГ-продуцирующей НЭО улучшает прогноз больного, как ближайший (уменьшает риск смерти от тяжелого гиперкортицизма), так и долгосрочный (снижает риск смерти от самой опухоли).

## Распространенность, основные источники и прогноз эктопического АКТГ-синдрома

ЭАС встречается довольно редко, он составляет не более 20% всех случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма и до 10% — всех причин эндогенной автономной продукции кортизола [2].

НЭО, продуцирующие АКТГ, могут иметь любую локализацию, но чаще их обнаруживают в легких и бронхах. Так, бронхиальный (легочный) карциноид (типичный и реже атипичный) является причиной 20–40% случаев ЭАС и обычно представлен медленно растущими высокодифференцированными нейроэндокринными новообразованиями низкой и средней степени злокачественности, которые, в отличие от аденокарциномы легких, могут возникать у никогда не куривших людей [3]. Большинство таких НЭО отличается хорошим прогнозом с 5-летней выживаемостью 85–100%, однако известно, что часть

E.N. Grineva, U.A. Tsoy, D.V. Ryzhkova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

## Ectopic ACTH Syndrome: Possibilities of Modern Diagnostics

The ectopic ACTH syndrome (EAS) is a constellation of clinical signs and symptoms caused by chronic excess production of cortisol by the adrenal glands due to stimulation by adrenocorticotropic hormone (ACTH) of extrapituitary origin. EAS is a rare pathology, it accounts for approximately 20% of all cases of ACTH-dependent hypercortisolism and up to 10% of all causes of endogenous autonomic cortisol production, however, it is often associated with severe hypercortisolism and is a life-threatening condition. The sources of ectopic secretion of ACTH are neuroendocrine tumors (NET), which differ in histological type, malignant potential, clinical course, and also have different, often difficult to detect localization. Early identification of ACTH-producing NET reduces the risk of death of the patient both from severe hypercortisolism and the tumor itself. The paper describes the features of the course of EAS, the possibilities of its diagnosis, and presents an algorithm for EAS diagnosis, created on the basis of the latest achievements of Russian and world medicine.

**Keywords:** neuroendocrine tumors, hypercortisolism, ectopic ACTH syndrome, functional imaging

**For citation:** Grineva EN, Tsoy UA, Ryzhkova DV. Ectopic ACTH Syndrome: Possibilities of Modern Diagnostics. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(1):77–86. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12677>

из них способна к метастазированию [4]. Синдром гиперкортицизма в течение длительного времени может быть единственным проявлением так называемой скрытой опухоли, т.е. той, которая не обнаруживается различными способами визуализации [5]. Известно также, что в некоторых случаях экспрессия АКТГ бронхиальным карциноидом не сопровождается клинической симптоматикой гиперкортицизма [4]. Мелкоклеточный (в редких случаях крупноклеточный) рак легких составляет примерно 20% причин ЭАС [6–9]. Гиперкортицизм, как правило, очень тяжелый, вносит существенный вклад в ближайший прогноз больных, но довольно часто из-за быстрой прогрессии опухоли своевременно не распознается [10].

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток — крайне редкое состояние, которое в большинстве случаев сопровождается симптомами, вызванными избыточной продукцией кортизола, реже имеет бессимптомное течение [4]. Она представлена большим количеством расположенных в легких очень маленьких (< 5 мм) хорошо дифференцированных образований, напоминающих метастазы. Подозревать диффузную идиопатическую гиперплазию нейроэндокринных клеток следует у больных с признаками бронхоэктатической болезни или хронической обструктивной болезни легких, особенно при наличии клинических симптомов гиперкортицизма [7, 11].

Менее часто НЭО, продуцирующие АКТГ, локализуются в тимусе (в среднем — 11%). Характеристика этих опухолей основана преимущественно на описании отдельных клинических случаев и небольших групп больных. Считается, что АКТГ-продуцирующие НЭО тимуса отличаются более агрессивным поведением, имеют большие размеры на момент диагностики, склонны к инвазии и метастазированию [11]. В недавно опубликованном F. Guerrero-Pérez et al. анализе 162 случаев НЭО тимуса, продуцирующих АКТГ, было показано, что большинство (56,8%) из них представлены атипичными нейроэндокринными опухолями, за ними следовали типичные (30,4%) и карциномы (21,7%) [12]. Такие морфологические и иммуногистохимические характеристики НЭО тимуса в известной степени могут объяснять более агрессивное их поведение по сравнению с опухолями бронхолегочной локализации [12].

Секретирующие АКТГ НЭО поджелудочной железы ответственны примерно за 8–15% случаев ЭАС [6, 7, 9]. Уровень АКТГ и сывороточная концентрация кортизола у большинства больных очень высоки, что сопровождается тяжелой клинической симптоматикой [13]. Опухоль на момент диагностики гиперкортицизма, как правило, легко обнаруживается, представляя образование довольно большого размера с распространением в региональные лимфатические узлы и печень. ЭАС с локализацией в поджелудочной железе отличается агрессивным течением: выживаемость больных через 5 и 10 лет после установления диагноза составляет соответственно 35 и 16,2% [14, 15].

Совместная продукция катехоламинов и АКТГ нейроэндокринной опухолью — довольно редкая ситуация. Согласно опубликованным данным, феохромоцитома может быть источником секреции АКТГ (или КТРГ) в 2,5–25,0% всех случаев ЭАС, хотя абсолютное число их невелико [16, 17]. Анализ литературных данных, выполненный J.N. Gabi et al., показал, что феохромоцитомы, продуцирующие АКТГ, были в основном односторонними и чаще обнаруживались в левом надпочечнике (62%), размер их в среднем составлял  $4,42 \pm 1,88$  (1,0–11,0) см

[16]. Описаны, однако, феохромоцитомы и больших размеров [18]. Имеются сообщения о том, что назначение дексаметазона при рутинной диагностике автономной продукции кортизола в такой популяции больных может приводить к парадоксальному повышению АКТГ [19]. Феохромоцитомы, секретирующие АКТГ, отличаются тяжелой артериальной гипертензией и выраженной гипергликемией, требующей введения больших доз инсулина [18]. Такие особенности опухоли, вероятно, обусловлены совместным эффектом катехоламинов и кортизола. Между тем в случае своевременной диагностики и полного удаления феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ имеют весьма благоприятный прогноз [16]. Параганглиомы, сопровождающиеся эктопической продукцией АКТГ (КТРГ), могут быть обнаружены в парааортальной или параабдоминальной областях, стенке мочевого пузыря, в средостении и брюшной полости [20].

Медуллярный рак щитовидной железы как источник эктопической секреции АКТГ обнаруживают в 2–8% случаев [6, 7, 21]. Опухоль может приобрести способность к продукции АКТГ в любой временной промежуток своего существования. Так, описаны случаи, когда гиперкортицизм предшествовал обнаружению медуллярного рака щитовидной железы [22], и случай развития симптомов гиперкортицизма через 20 лет после установления диагноза [23]. Прогноз больных медуллярным раком щитовидной железы с эктопической секрецией АКТГ в целом неблагоприятный, основные причины смерти две — прогрессирование заболевания или осложнения гиперкортицизма [24].

Описаны более редкие локализации АКТГ-продуцирующих НЭО, а именно двенадцатиперстная кишка, яичник, эндометрий, клиновидная пазуха, саркома Юинга и др. [25–29]. Продукция НЭО КТРГ или совместная секреция АКТГ и КТРГ встречаются гораздо реже и труднее распознаются [30], диагноз обычно устанавливают при иммуногистохимическом исследовании морфологического материала опухоли. Следует помнить, что КТРГ, секретируемый эктопическим источником, может увеличивать продукцию АКТГ гипофизом и приводить к неправильной интерпретации результатов катетеризации нижнего каменистого синуса (НКС). Полученный в результате градиент (АКТГ центр / АКТГ периферия) будет ошибочно указывать на кортикотропному в качестве причины гиперкортицизма [30].

Подавляющее большинство случаев ЭАС — спорадические и встречаются преимущественно у взрослых. Однако ЭАС может быть частью синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 и 2 типов и болезни Гиппель–Линдау [31–33].

### Клинические особенности эктопического АКТГ- синдрома

Клинические проявления эктопического АКТГ-синдрома зависят от тяжести гиперкортицизма и злокачественного потенциала НЭО — источника продукции АКТГ [11, 14, 34]. Кроме того, на симптоматику заболевания оказывают влияние возраст больного и сопутствующая патология. Большинство больных имеет типичные, связанные с хронической избыточной продукцией кортизола признаки, а именно мышечную слабость, артериальную гипертензию, предиабет или сахарный диабет, остеопению или остеопороз, а также признаки гипогонадотропного гипогонадизма, которые проявляются на-

рушением менструального цикла у женщин и снижением либидо как у женщин, так и мужчин [8, 12, 34]. Изменение внешности больных связано не только с прибавкой веса и развитием абдоминального ожирения с типичным отложением жира в области задней поверхности шеи («бычий горб») и надключичных областях, но и уменьшением мышечной массы, хорошо заметной на плечах и бедрах. Характерными признаками гиперкортицизма считаются появление стрий (глубоких, багрового цвета), локализованных в области живота, на внутренней поверхности бедер, груди и руках, кровоизлияния на коже, образующиеся нередко от небольших прикосновений, и лунообразное, плеторическое лицо [12, 35]. С хронической избыточной продукцией кортизола связывают также склонность к тромбозам и тромбоэмболиям, инфекциям (в том числе туберкулезу, грибковым инфекциям) и нарушения психики в виде депрессивных расстройств, параноидальных состояний и психозов [8, 36]. Хотя клиническая картина ЭАС может не отличаться от таковой при других причинах гиперкортицизма, более высокий уровень АКТ и кортизола, а также собственно опухоль обуславливают некоторые особенности. Так, вызванные преимущественно минералокортикоидными эффектами тяжелая гипокалиемия, артериальная гипертензия и отечный синдром более характерны для ЭАС [6, 8]. Внезапное начало, гиперпигментация, снижение веса описаны у больных мелкоклеточным раком легких, нейроэндокринными опухолями тимуса, поджелудочной железы [9, 12, 34, 37, 38].

### Диагностика эктопического АКТГ-синдрома

Диагностический поиск при подозрении на эктопический АКТГ-синдром состоит из нескольких этапов. Прежде всего следует подтвердить, что имеющаяся у больного клиническая симптоматика действительно вызвана хронической избыточной продукцией кортизола надпочечниками (эндогенным гиперкортицизмом) вследствие стимуляции их АКТГ (АКТГ-зависимый гиперкортицизм). Затем убедиться, что причиной АКТГ-зависимого гиперкортицизма является не аденома гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга), а НЭО внегипофизарной локализации. Наконец следует точно установить локализацию НЭО — источника секреции АКТГ.

#### *Тесты, подтверждающие эндогенный гиперкортицизм и его АКТГ-зависимый характер*

Для диагностики хронической избыточной продукции кортизола надпочечниками используют оценку суточной экскреции свободного кортизола с мочой, а также тесты, подтверждающие автономную продукцию кортизола и/или потерю циркадного ритма его секреции [39]. Экскреция свободного кортизола с мочой — интегральный показатель, отражающий суммарную продукцию кортизола надпочечниками за сутки. У большинства больных ЭАС суточная экскреция свободного кортизола значительно превышает верхнюю границу нормы. Для биохимического подтверждения эндогенного гиперкортицизма, вызванного ЭАС, как правило, достаточно получить второй анализ суточной мочи, демонстрирующий высокую концентрацию свободного кортизола [11]. Автономная продукция кортизола устанавливается с помощью так называемого ночного подавляющего теста с дексаметазоном. В основе теста лежит постулат о том, что прием дексаметазона, который не дает перекрестной реакции с кор-

тизолом, приводит к подавлению секреции КТРГ и АКТГ у здоровых людей, что сопровождается значительным снижением концентрации кортизола в крови. Уровень кортизола в сыворотке крови, полученной в 8–9 ч утра после приема накануне на ночь 1 мг дексаметазона (ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона), ниже 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) практически исключает автономную продукцию кортизола [39, 40]. Отсутствие достаточного снижения кортизола при приеме 1 мг дексаметазона, указывающее на автономную его продукцию, требует выполнения дополнительных лабораторных исследований [39]. Классический малый тест Лидлла (2 мг дексаметазона/день в течение двух дней) в настоящее время редко используется, так как не имеет значительных преимуществ по сравнению с тестом с 1 мг дексаметазона и более трудоемкий [41]. Оценка сывороточной концентрации кортизола и определение свободного кортизола в слюне в поздние вечерние часы — тесты, которые позволяют установить принципиальную черту эндогенного гиперкортицизма — потерю циркадного ритма его секреции. Более популярным сегодня является определение свободного кортизола в слюне, так как этот тест не требует забора крови и может быть выполнен самим больным [42, 43]. При соблюдении правил сбора слюны и получении образца непосредственно перед сном тест обладает довольно высокой чувствительностью и специфичностью, однако данные о вариабельности значений кортизола слюны у одного и того больного требуют повторного его выполнения [39]. Согласно текущим клиническим рекомендациям, для биохимического подтверждения эндогенного гиперкортицизма следует выполнить, как минимум, два из перечисленных выше лабораторных теста [39, 40]. Исключение составляют случаи циклического течения эндогенного гиперкортицизма, для выявления которого требуется настойчивое повторение диагностических тестов. Однако случаи циклического течения гиперкортицизма, вызванного ЭАС, крайне редки [44], большинство больных имеют классические клинические проявления с высоким (или очень высоким) уровнем кортизола.

После биохимического подтверждения эндогенного гиперкортицизма оценивают концентрацию АКТГ в плазме крови с целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма. Концентрация АКТГ менее 5 пг/мл (< 1,1 пмоль/л) указывает на АКТГ-независимый гиперкортицизм, причиной которого является первичное поражение коры надпочечников. Значения АКТГ, превышающие 20 пг/мл, свидетельствует о том, что его источником является либо аденома гипофиза (кортикотропинома), либо НЭО внегипофизарной локализации. Уровень АКТГ в диапазоне от 5 до 20 пг/мл (в «серой зоне») требует повторного определения [39, 45].

#### *Дифференциальный диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма*

Поскольку большинство случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма вызвано кортикотропиномой (болезнь Иценко–Кушинга), первый шаг в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма — магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, позволяющая выявить образование. Однако большинство кортикотропином очень малы, стандартная МРТ с разрешением 1,5 Тесла способна обнаружить микроаденому примерно в 50% случаев [39]. Использование МРТ с более высокой разрешающей способностью (3 Тесла), а также наличие опыта у специалиста, выполняющего исследова-

ние, увеличивают вероятность обнаружения кортикотропины до 80% [46].

Таким образом, по-прежнему часть аденом остается нераспознанной. Более того, в 10–20% случаев возможно сочетание нефункционирующего образования гипофиза с эктопической продукцией АКТГ [39]. Поэтому, с одной стороны, отсутствие признаков поражения гипофиза не исключает диагноз «болезнь Иценко–Кушинга», а с другой — наличие образования в гипофизе на МРТ не всегда указывает на то, что именно оно является источником автономной секреции АКТГ. Предложенный P. Chittiboina et al. способ визуализации аденомы гипофиза с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) не получил распространения из-за отсутствия явных преимуществ перед стандартной МРТ [47]. Однако авторы при оценке наличия или отсутствия аденомы в гипофизе использовали абсолютные значения стандартизованного показателя накопления (SUV), которые зависят, как известно, от очень многих факторов: массы тела пациента, уровня глюкозы плазмы крови, активности радиофармацевтического препарата, алгоритма реконструкции ПЭТ-изображений и пр. [48]. Российским ученым путем использования полуколичественного показателя — коэффициента дифференциального накопления 18F-ФДГ аденома/референтная зона — удалось существенно повысить точность ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике аденом гипофиза (в том числе не обнаруживаемых на МРТ) [49]. В качестве референтной области авторы использовали зону, построенную над полостью клиновидной пазухи носа. Таким образом, дополнительная визуализация гипофиза с помощью ПЭТ с 18F-ФДГ оказалась способной увеличить вероятность обнаружения кортикотропины [49]. Имеются также сообщения о том, что улучшить визуализацию АКТГ-продуцирующих кортикотропином можно с помощью комбинации МРТ с ПЭТ с 11-С-метионином или с ПЭТ с 18F-фторэтил-L-тирозином. Так, в ретроспективном анализе 15 случаев болезни Иценко–Кушинга вследствие микроаденомы гипофиза авторы показали, что чувствительность и специфичность этой гибридной технологии в установлении локализации опухоли были 100% [50].

Тест с 8 мг дексаметазона, или большой дексаметазоновый тест, в течение долгого времени использовали для дифференциальной АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Существуют два варианта теста: классический большой тест с дексаметазоном (2 мг каждые 6 ч в течение двух дней) и ночной тест с 8 мг дексаметазона. Обоснование для проведения такого теста заключается в том, что большинство кортикотропином не обладают абсолютной автономностью и способны отвечать снижением АКТГ на увеличенную дозу глюкокортикоидов согласно принципу отрицательной обратной связи. В отличие от них, большинство секретирующих АКТГ НЕО такую способность утратили. Таким образом, снижение кортизола (в суточной моче при проведении классической пробы или в сыворотке крови в ночном тесте с 8 мг дексаметазона) на 50% и больше от исходного значения свидетельствует, скорее, о кортикотропиноме. Тест в настоящее время мало используется в связи с невысокой чувствительностью и трудностью исполнения, особенно у больных с тяжелым гиперкортицизмом [45]. Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма используют тесты с КТРГ и десмопрессином, как по отдельности, так и совместно [39, 50]. В основе этих тестов лежит тот факт, что кортикотропинома, в отличие от ЭАС, способ-

на увеличить секрецию АКТГ в ответ на введение КТРГ или десмопрессина. По данным многих исследований их чувствительность и специфичность выше, чем МРТ гипофиза и таких тестов, как определение базальной концентрации АКТГ, тест с 8 мг дексаметазона [52]. Однако ни КТРГ, ни парентеральная форма десмопрессина в России не зарегистрированы, поэтому тесты с ними мало доступны в нашей стране (так же как, впрочем, и в ряде других стран). Оценивая в целом диагностическую ценность перечисленных выше невазальных тестов у больных с ЭАС, следует заметить, что в 25% случаев они имеют противоречивые результаты [39].

### ***Двусторонняя одномоментная катетеризация нижних каменных синусов***

Двусторонняя одномоментная катетеризация НКС мозга была предложена в 1980-х годах и впоследствии получила широкое признание в качестве основного теста в дифференциальной диагностике болезни Иценко–Кушинга и ЭАС [39, 53, 54]. Метод заключается в получении образца крови из обоих НКС и сравнении концентрации АКТГ в этих образцах (центр) с уровнем АКТГ крови, полученной из периферической вены (периферия). Доступ к НКС осуществляется путем катетеризации правой и левой бедренных вен, затем — соответственно через правую и левую внутренние яремные вены. Низкий градиент (отсутствие градиента) АКТГ центр/периферия (< 2 без стимуляции или < 3 после стимуляции десмопрессином или КТРГ) указывает на ЭАС. Одновременное с АКТГ определение пролактина увеличивает точность метода, уменьшая число ложноотрицательных результатов [55]. В опубликованном в 2020 г. метаанализе 20 ретро- и проспективных исследований с общим числом больных, превышающим 1500, была продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность метода двусторонней катетеризации НКС (94 и 89% соответственно), причем в 17% случаев стимуляция КТРГ или десмопрессином не была использована [56]. Действительно введение КТРГ или десмопрессина увеличивает чувствительность и специфичность метода [39, 54], однако, как было замечено выше, препараты для стимуляции выделения АКТГ из аденомы гипофиза мало доступны во многих странах. Повысить диагностическую точность катетеризации НКС позволяет дополнительный забор крови из пещеристых синусов [57], так как именно через расположенные на основании черепа по бокам от турецкого седла пещеристые синусы кровь из гипофиза попадает в НКС. И. Рудаков и соавт. на популяции из 70 больных АКТГ-зависимым гиперкортицизмом показали, что билатеральная одномоментная катетеризация НКС и пещеристых синусов позволяет увеличить точность традиционного метода катетеризации [57].

Хотя двусторонняя катетеризация НКС остается наиболее точным дифференциально-диагностическим тестом между болезнью Иценко–Кушинга и ЭАС, ее диагностическая точность не достигает 100%, даже если она выполнена со стимуляцией десмопрессином, КТРГ или дополнена катетеризацией пещеристых синусов [57, 58]. Ложноположительные результаты (низкий градиент центр/периферия при наличии болезни Иценко–Кушинга) получают в результате аномалий дренирования НКС и других особенностей их анатомии, ошибок при заборе крови, неправильной интерпретации пограничных значений градиента, недостатке опыта у врача, выполняющего процедуру. Аномальное расположение кортикотропиномы (например, в клиновидной пазухе)



также может быть источником неправильного диагноза ЭАС [58]. Ложноотрицательные результаты (повышенный градиент центр/периферия при наличии ЭАС) могут быть получены, если процедура выполняется у больного ЭАС с невысоким уровнем кортизола в результате лечения. Поэтому перед катетеризацией НКС всегда следует проверять наличие гиперкортицизма, обеспечивающего адекватное подавление кортикотрофов неизменной ткани гипофиза [59]. Следует также помнить о редких случаях НЭО с секрецией КТРГ или косекрецией КТРГ и АКТГ, при которых градиент будет указывать на кортикотропину [58].

Учитывая сложности выполнения процедуры двусторонней одномоментной катетеризации НКС, в настоящее время имеется общее мнение о том, что ее следует обязательно выполнять тем больным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом, образование в гипофизе у которых меньше 6 мм. При выявлении на МРТ опухоли гипофиза  $\geq 10$  мм и результатах биохимических тестов, указывающих на болезнь Иценко–Кушинга, необходимости в катетеризации НКС нет. Относительно образований гипофиза размером  $< 10$  мм, но  $\geq 6$  мм мнения экспертов расходятся, но большинство рекомендует выполнение катетеризации НКС и в этом случае [39, 45, 52].

### Установление локализации нейроэндокринных опухолей, секретирующих АКТГ

#### Традиционные методы визуализации

Установление источника эктопической секреции АКТГ имеет решающее значение в судьбе больного, так как позволяет не только избежать осложнений тяжелого гиперкортицизма и необходимости выполнения адреналэктомии, но и снизить риск прогрессирования НЭО. Согласно существующим рекомендациям, поиск НЭО — источника ЭАС — начинают с компьютерной томографии (КТ) средостения, брюшной полости, малого таза [60, 61]. Мультиспиральные компьютерные томографы, генерирующие сотни тонких поперечных изображений, позволяют получить детальные характеристики опухоли. МРТ не имеет значительных преимуществ по сравнению с КТ, за исключением, может быть, отдельных локализаций (голова и шея, малый таз), а также визуализации печени и случаев, когда требуется динамическая оценка опухоли через короткие промежутки времени. Однако и КТ, и МРТ имеют недостаточно высокую чувствительность, особенно если это маленький карциноид легких [60, 61]. Так, при сравнении различных методов визуализации НЭО у 30 больных ЭАС было обнаружено, что чувствительность КТ и МРТ составила 83% [62]. А.М. Isidori et al., проанализировав данные 231 больного с ЭАС, показали, что КТ выявила источник АКТГ эктопии в 66,2% случаев, а МРТ — в 51,5% [63]. Опухоли находились в легком (55,3%), средостении–тимусе (7,9%), поджелудочной железе (8,5%), надпочечниках (6,4%), желудочно-кишечном тракте (5,4%), щитовидной железе (3,7%) и имели другие локализации (12,8%).

#### Функциональная визуализация нейроэндокринных опухолей, продуцирующих АКТГ

Внедрение в клиническую практику функциональной (молекулярной) визуализации значительно расширило возможности диагностики НЭО, в том числе тех, которые вызывают ЭАС [64–66]. Известно, что большинство хорошо дифференцированных НЭО экспрессируют на своей

поверхности рецепторы соматостатина (ССР). Так, высокая плотность ССР была обнаружена при гастроэнтэропанкреатических НЭО, бронхолегочных карциноидах, аденоме гипофиза, феохромоцитоме, параганглиоме, нейробластоме, медуллярном раке щитовидной железы и мелкоклеточном раке легких [67]. Визуализировать эти рецепторы и, в результате, опухоль можно путем использования имеющих высокую аффинность к ССР лигандов ССР, меченых радионуклидами  $^{111}\text{In}$  или  $^{68}\text{Ga}$ .

Одной из первых (в 1989 г.) для этой цели была предложена сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом (октреоскан) [60]. В настоящее время ее вытеснила совмещенная позитронно-эмиссионная томография и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с DOTA-конъюгированными лигандами к ССР, меченными радиоизотопом  $^{68}\text{Ga}$ :  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE. DOTA-тетраазаацетилдодекантерауксусная кислота, служит хелатором для  $^{68}\text{Ga}$  и для соединения с пептидом — лигандом к ССР. Разные пептиды отличаются степенью связывания с подтипами ССР. Если с подтипом 2 ССР могут связываться все три ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE) соединения, то  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC также имеет высокую аффинность к ССР подтипов 3 и 5, а  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC связывается с ССР подтипа 5 (хотя и с меньшим средством, чем  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC) [68]. По сравнению со сцинтиграфией ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами имеет более высокую диагностическую точность за счет получения изображения высокого качества и ассоциирована с более низкой лучевой нагрузкой на пациента благодаря короткому (60 мин) периоду полураспада изотопа  $^{68}\text{Ga}$  [64]. Применение сцинтиграфии с  $^{111}\text{In}$ -пентетреотидом, обладающей довольно высокой специфичностью (92–100%), но значительно меньшей чувствительностью (60–80%) по сравнению с ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами (88–93%), ограничивается подтверждением НЭО, обнаруженных на КТ или МРТ [60].

В целом в диагностике большинства хорошо дифференцированных НЭО ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами имеет высокую чувствительность (88–93%) и специфичность (88–95%) [60]. Более того, метод позволяет стадировать опухоль (оценить ее распространенность, выявить метастазы), а также предоставляет возможность использовать пептидно-рецепторную радионуклидную терапию для лечения больных с достаточной экспрессией ССР [69]. Данных по применению этой методики у больных ЭАС в литературе не так много, и представлены они в основном опытом отдельных центров с небольшим числом выполненных исследований [65]. В уже процитированном систематическом обзоре по диагностике ЭАС, включившем 231 больного, из которых 23 была выполнена ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами, было показано, что ее чувствительность в выявлении источника эктопической продукции АКТГ составила 81,8% и превосходила КТ или МРТ, которые обнаруживали опухоли только у 66,2 и 51,5% больных соответственно [63]. Авторы определили также более высокую чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами (100%; 9/9) в идентификации «скрытых» НЭО по сравнению с 43,6% (24/55), которую имела КТ. Последующие исследования, однако, показали более низкую чувствительность этого метода в диагностике ЭАС. Так, в обзоре E. Varlamov et al., которые включили в анализ 69 больных ЭАС, общая чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами оказалась 64,0% и была несколько выше (76,1%) в морфологически подтвержденных случаях (67 НЭО); выявляемость

НЭО с неустановленной ранее локализацией составила всего 50%. В 10 случаях ни один способ визуализации, в том числе ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами, не смог идентифицировать источник эктопической продукции АКТГ [65]. В другом исследовании с помощью ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE удалось идентифицировать ранее не визуализируемый источник эктопической продукции АКТГ в 11 из 17 (65%) случаев [70]. Более низкая, чем ожидалось, чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами, по мнению авторов, была связана с особенностью популяции больных ЭАС, которая представлена наиболее сложными для диагностики случаями, в том числе с ранее неустановленной локализацией опухоли [70].

Следует также иметь в виду клинические ситуации, ассоциированные с риском получения ложноотрицательных результатов. Причиной получения ложноотрицательных результатов может быть использование ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами при поиске плохо дифференцированных НЭО или хорошо дифференцированных НЭО, но с высокой пролиферативной активностью (G3), которые обычно имеют низкую экспрессию ССР и отличаются высокой скоростью метаболизма глюкозы. В такой ситуации больше подойдет ПЭТ с 18F-ФДГ. Так, в одном из исследований было показано, что чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами в диагностике НЭО G1 составила 92,3%, G2 — 90,2 и G3 — 57,8%, в то время как чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ была соответственно 37,8; 55,4 и 71,2% [71]. Однако следует учесть, что ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами все-таки способна выявить некоторые плохо дифференцированные и высокозлокачественные НЭО [65]. В любом случае совместное использование этих двух способов визуализации привело к более быстрому обнаружению НЭО [71]. Другой причиной получения ложноотрицательных результатов может быть то обстоятельство, что некоторые НЭО, секретирующие АКТГ, экспрессируют преимущественно ССР подтипа 5, а не 2, и не могут быть обнаружены, например, с помощью ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE [72]. В последнее время обсуждается еще одна причина, уменьшающая чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA пептидами, а именно способность хронической гиперкортизолемии снижать экспрессию ССР подтипа 2 опухолью [73]. Лечение, направленное на нормализацию уровня кортизола в сыворотке крови, может привести к восстановлению экспрессии ССР типа 2 и визуализации опухоли [70].

При выполнении ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами возможно также получение уменьшающих специфичность ложноположительных результатов [68]. Экспрессия ССР представлена во многих тканях, и физиологическое поглощение  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE печенью, селезенкой, надпочечниками, щитовидной железой, поджелудочной железой, почками и т.д. может затруднить интерпретацию изображения и вызвать ложное впечатление о наличии НЭО. Известно, что некоторые опухоли (менингиома, почечно-клеточная карцинома), а также аденомы гипофиза, саркоидоз, лимфомы, лимфатические узлы воспалительной природы способны экспрессировать ССР и могут быть визуализированы с помощью ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами [68, 70, 74].

В случаях когда продуцирующую АКТГ НЭО не обнаруживают с помощью ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами, используют альтернативные методы функциональной визуализации. Таким методом может быть ПЭТ с 18F-фтор-L-дигидроксибензилаланином (18F-ДОФА). Патологическим основанием использования этого

метода является тот факт, что некоторые НЭО способны поглощать, декарбоксилировать и хранить аминокислоты, такие как дигидроксибензилаланин, и их биогенные амины. 18F-ДОФА представляет собой синтетический аналог предшественника норадреналина — фенилаланина и, также как он, способен поступать в клетку, подвергаться метаболическим превращениям, обеспечивая радионуклидную визуализацию опухоли [64]. НЭО, которые могут быть визуализированы с помощью ПЭТ с 18F-ДОФА, — это прежде всего катехоламин-продуцирующие опухоли, феохромоцитомы/параганглиомы, медуллярный рак щитовидной железы (особенно его рецидив) и хорошо дифференцированные карциноидные опухоли средней кишки [75]. Совмещение ПЭТ с рентгеновской КТ существенно улучшает диагностическую точность процедуры [64]. Метаанализ 11 исследований (275 больных с подозрением на параганглиомы), выполненный G. Treglia et al., показал, что совокупная чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при выявлении этих опухолей составила 91% (если рассчитывалась на больного) и 79% (если рассчитывалась на образование), а совокупная специфичность — 95% [76].

Таким образом, если НЭО, продуцирующая АКТГ, не обнаружена на ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами, диагностический поиск следует продолжить и выполнить ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА, особенно если имеются клинические и/или биохимические признаки, позволяющие подозревать, что источник ЭАС — феохромоцитома/параганглиома или медуллярный рак щитовидной железы. В некоторых случаях эта последовательность может быть изменена. Так, например, установлено, что в случае мутации в гене *VHL/EPAS1* при феохромоцитоме/параганглиоме чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА выше, чем ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами [77].

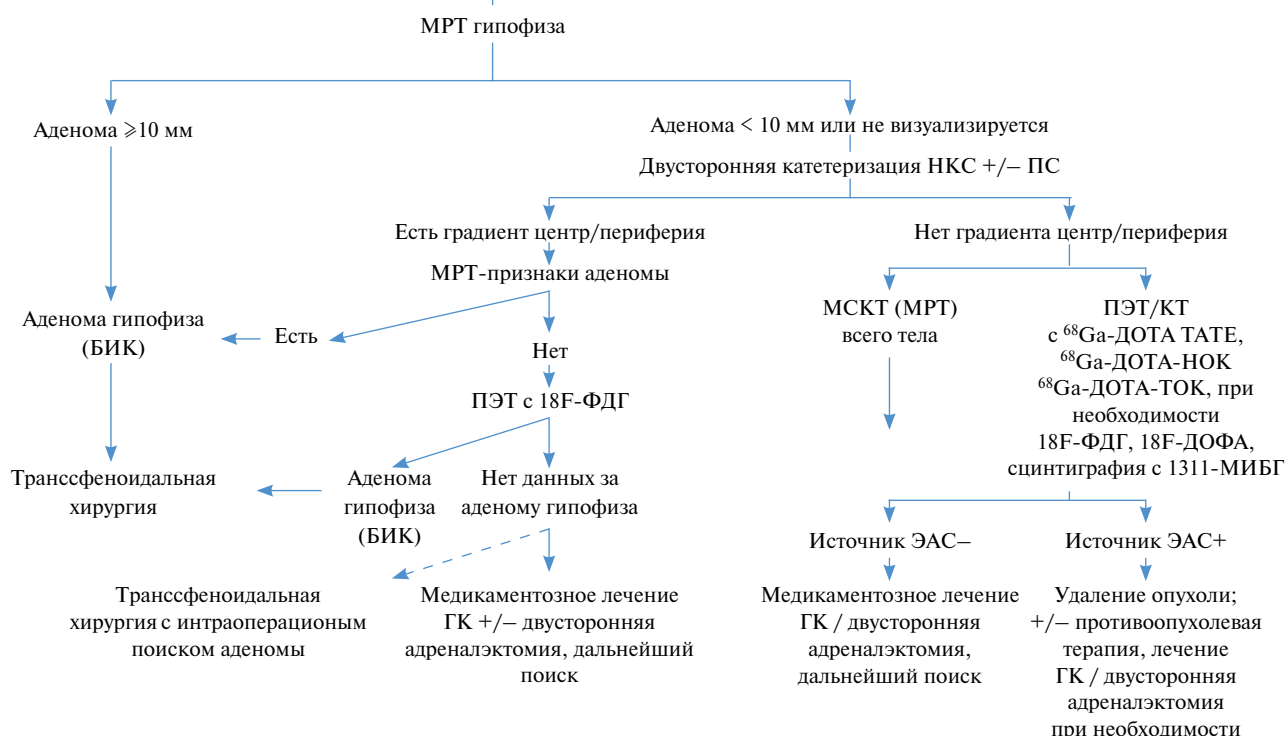
Обладающая высокой специфичностью (> 95%) скintiграфия всего тела с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензил-гуанидином ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) до сих пор используется в диагностике феохромоцитомы и параганглиомы, а также некоторых НЭО других локализаций (карциноидов тонкой кишки и легких), но из-за более низкой чувствительности, чем рассмотренные выше ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА или ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами, она ушла на второй план [64, 75]. Скintiграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ может быть использована в тех случаях, когда исследования с 18F-ДОФА и с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами недоступны, ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептидами неинформативна и/или при решении вопроса о радиойодтерапии.

### Алгоритм действий при подозрении на эктопический АКТГ-синдром

Раннее выявление источника эктопической продукции АКТГ и своевременное лечение имеют принципиальное значение, так как хронический гиперкортицизм оказывает существенное влияние на тяжесть и степень сопутствующих заболеваний, а также длительность жизни больного [2]. Между тем время постановки правильного диагноза и установление источника гиперпродукции АКТГ по-прежнему задерживаются, по крайней мере на три года [78]. Основной этап, на котором происходит задержка, — выявление причины АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Оптимальный алгоритм использования имеющихся на сегодняшний день способов диагностики ЭАС (рис. 1) позволяет как можно быстрее установить точную ло-

### АКТГ-зависимый гиперкортицизм



**Рис. 1.** Алгоритм диагностического поиска источника эктопической продукции АКТГ

*Примечание.* АКТГ — аденокортикотропный гормон; МРТ — магнитно-резонансная томография; НКС — нижний каменный синус; ПС — пещеристый синус; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; <sup>68</sup>Ga-ДОТА TATE, <sup>68</sup>Ga-ДОТА-НОК, <sup>68</sup>Ga-ДОТА-ТОК-ДОТА — конъюгированные лиганды (пептиды); 18F-ФДГ, 18F — фтордезоксиглюкоза; 18F-ДОФА — 18F-фтор-L-дигидроксифенилаланин; сцинтиграфия с <sup>131</sup>I-МИБГ; БИК — болезнь Иценка–Кушинга; ГК — гиперкортицизм.

кализацию источника гиперпродукции АКТГ. Согласно представленному алгоритму, после биохимического подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма выполняется МРТ с контрастированием, 3 Тесла. Если МРТ обнаруживает образование в гипофизе размером 10 мм и больше, больной направляется на трансфеноидальную аденомэктомию с диагнозом «болезнь Иценко–Кушинга». В случаях когда образование в гипофизе не визуализируется или размер его менее 10 мм, больному выполняют двустороннюю одномоментную катетеризацию НКС и пещеристых синусов. Наличие градиента АКТГ (центр/периферия) 2 и выше по данным катетеризации, но отсутствие аденомы на МРТ является показанием для выполнения ПЭТ с 18F-ФДГ, которая позволяет ее обнаружить и направить больного на трансфеноидальную аденомэктомию. Если аденома гипофиза не визуализирована и с помощью ПЭТ с 18F-ФДГ, возможно выполнение трансфеноидальной аденомэктомии и интраоперационный ее поиск. Отсутствие (низкий) градиент АКТГ центр/периферия указывает на внегипофизарный источник гиперпродукции АКТГ и является показанием для поиска НЭО — источника ЭАС. Несмотря на то что стандартной диагностической процедурой для выявления НЭО до сих пор является КТ (МРТ), поиск, на наш взгляд, лучше начинать с ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-ДОТА-пептидами. Это позволит не только сократить время до обнаружения опухоли, но и оценить ее распространенность. При необходимости выполняется ПЭТ с 18F-ФДГ, 18F-ДОФА, сцинтиграфия с <sup>123</sup>I-МИБГ.

Такой подход дает возможность выявить ЭАС у большинства больных. В случае если источник ЭАС остается

неустановленным, поиск необходимо продолжить. Время проведения повторных диагностических тестов в значительной степени определяется текущей клинической ситуацией. Имеющийся у больного гиперкортицизм требует обязательного лечения.

Ведущие медицинские центры России сегодня обладают всеми современными способами диагностики ЭАС, между тем часть продуцирующих АКТГ НЭО по-прежнему остается невыявленной. Поиск новых возможностей визуализации НЭО будет способствовать более раннему их выявлению и своевременному лечению.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20 апреля 2022 г.).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Е.Н. Гринева — поисково-аналитическая работа и написание текста статьи; У.А. Цой — участие в написании отдельных разделов статьи; Д.В. Рыжкова — участие в написании отдельных разделов статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liddle GW, Island DH, Nicholson WE, et al. An unexpected cause of Cushing's syndrome: carcinomas that secrete "ACTH". *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1962;74:92–101.
2. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015;7:281–293. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44336>
3. Hann CL, Forde PM. Lung and Thymic Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(3):699–709. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.011>
4. La Rosa S, Volante M, Uccella S, et al. ACTH-producing tumorlets and carcinoids of the lung: clinico-pathologic study of 63 cases and review of the literature. *Virchows Arch.* 2019;475(5):587–597. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02612-x>
5. Hayes AR, Grossman AB. The Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):409–425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.01.005>
6. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the national institutes of health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4955–4962. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2527>
7. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1217–1225. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800007>
8. Toivanen S, Leijon H, Arola A, et al. Characteristics and outcomes of the Finnish ectopic ACTH syndrome cohort. *Endocrine.* 2021;74(2):387–395. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02768-0>
9. Landry JP, Clemente-Gutierrez U, Pieterman CPC, et al. Management of adrenocorticotropic hormone-secreting neuroendocrine tumors and the role of bilateral adrenalectomy in ectopic Cushing syndrome. *Surgery.* 2022;172(2):559–566. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.03.014>
10. Piasecka M, Larsson M, Papakokkinou E, et al. Is ectopic Cushing's syndrome underdiagnosed in patients with small cell lung cancer? *Front Med (Lausanne).* 2022;9:954033. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.954033>
11. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):R29–R58. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0877>
12. Guerrero-Pérez F, Peiró I, Marengo AP, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to thymic neuroendocrine tumours: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1041–1056. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09660-2>
13. Qu Y, Li H, Wang X, et al. Clinical Characteristics and Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single Institution 20-Year Experience with 286 Patients. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1030518. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1030518>
14. Zhang C, Jin J, Xie J, et al. The Clinical Features and Molecular Mechanisms of ACTH-secreting Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):dgaa507. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa507>
15. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, et al. ACTH-secreting Pancreatic Neoplasms Associated with Cushing Syndrome Clinicopathologic Study of 11 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(3):374–382. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000340>
16. Gabi JN, Milhem MM, Tovar YE, et al. Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature. *J Endocr Soc.* 2018;2(7):621–630. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00086>
17. Марова Е.И., Воронкова И.А., Лапшина А.М., и др. Феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев // *Ожирение и метаболизм.* — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 46–52. [Marova EI, Voronkova IA, Lapshina AM, et al. Adrenocorticotropic hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases. *Obesity and metabolism.* 2015;12(3):46–52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015346-52>
18. Saishouji F, Maeda S, Hamada H, et al. Ectopic ACTH-producing neuroendocrine tumor occurring with large recurrent metastatic pheochromocytoma: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):184. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01090-8>
19. Sakuma I, Higuchi S, Fujimoto M, et al. Cushing Syndrome Due to ACTH-Secreting Pheochromocytoma, Aggravated by Glucocorticoid-Driven Positive-Feedback Loop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):841–846. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2855>
20. Angelousi A, Peppas M, Chrisoulidou A, et al. Malignant Pheochromocytomas/Paragangliomas and Ectopic Hormonal Secretion: A Case Series and Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):724. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11050724>
21. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Ramirez-Rentería C, Mercado M. Clinical heterogeneity of the ectopic ACTH syndrome: long-term follow-up study. *Endocr Pract.* 2020;26(12):1435–1441. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0368>
22. Matheny LN, Wilson JR, Baum HB. A. Ectopic ACTH Production Leading to Diagnosis of Underlying Medullary Thyroid Carcinoma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(2):1–4. doi: <https://doi.org/10.1177/2324709616643989>
23. Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to CRH secreting liver metastasis in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Hormones (Athens).* 2008;7(3):259–262. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03401514>
24. Corsello A, Ramunno V, Locantore P, et al. Medullary Thyroid Cancer with Ectopic Cushing's Syndrome: A Case Report and Systematic Review of Detailed Cases from the Literature. *Thyroid.* 2022;32(11):1281–1298. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0696>
25. Sato H, Kanai G, Kajiwara H, et al. Small-cell carcinoma of the endometrium presenting as Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2010;57(1):31–38. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-212>
26. Chentli F, Terki N, Azzoug S. Ectopic adrenocortical carcinoma located in the ovary. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):K17–23. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0224>
27. Khare J, Daga S, Nalla S, et al. Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome in a case of duodenal neuroendocrine tumor presenting with liver metastasis. *J Postgrad Med.* 2018;64(1):47–49. doi: [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_772\\_16](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_772_16)
28. Mao W, Xu J, Lu H, et al. A rare case report of renal ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with ACTH production. *BMC Urol.* 2022;22(1):103. doi: <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01055-y>
29. Lurquin F, Constantinescu SM, Furnica RM, et al. Ectopic sphenoidal ACTH-secreting adenoma revealed by <sup>11</sup>C Methionine PET scan: case report. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):43. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01298-2>
30. Perlman JE, Johnston PC, Hui F, et al. Pitfalls in Performing and Interpreting Inferior Petrosal Sinus Sampling: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e1953–e1967. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab012>
31. Ghazi AA, Dezfouli AA, Mohamadi F, et al. Cushing syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor due to multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Pract.* 2011;17(4):e92–e96. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11038.CR>
32. Zaydfudim V, Stover DG, Caro SW, et al. Presentation of a medullary endocrine neoplasia 2A kindred with Cushing's syndrome. *Am Surg.* 2008;74(7):659–661.
33. Asemota IR, Ajiboye O, Nwaichi C, et al. Cushing's Syndrome Due to a Functional Thymic Neuroendocrine Tumor in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome. *Cureus.* 2021;13(10):e18590. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.18590>



34. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371–377. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1542>
35. Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):3162–3174. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>
36. Paleń-Tytko JE, Przybylik-Mazurek EM, Rzepka EJ, et al. Ectopic ACTH syndrome of different origin — Diagnostic approach and clinical outcome. Experience of one Clinical Centre. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242679. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242679>
37. Tsirona S, Tzanela M, Botoula E, et al. Clinical presentation and long-term outcome of patients with ectopic ACTH syndrome due to bronchial carcinoid tumors: a one-center experience. *Endocr Pract.* 2015;21(10):1104–1110. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15647.OR>
38. Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, et al. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case.* 2018;2018:18-0004. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0004>
39. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847–875. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
40. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко—Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии.* — 2015. — Т. 61. — № 2. — С. 55–77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):55–77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
41. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, et al. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):dgaa105. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa105>
42. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением // *Ожирение и метаболизм.* — 2011. — Т. 8. — № 2. — С. 56–63. [Belaya ZE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, et al. Avtomatizirovanny elektrokhemilyuminescentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogenno giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. *Obesity and Metabolism.* 2011;8(2):56–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4954>
43. Тимкина Н.В., Цой У.А., Курицына Н.В., и др. Определение уровня кортизола в слюне, собранной в позднее вечернее время, в скрининге эндогенного гиперкортицизма // *РМЖ.* — 2021. — Т. 29. — № 2. — С. 3–8. [Timkina NV, Tsoy UA, Kuritsyna NV, et al. Late-night salivary cortisol as a screening of endogenous hypercortisolism. *RMJ.* 2021;29(2):3–8. (In Russ.)]
44. Lamback EB, de Almeida SA, Terra R, et al. Cyclic ACTH-secreting thymic carcinoid: a case report and review of the literature. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65(4):512–516. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-399700000346>
45. Balomenaki M, Margaritopoulos D, Vassiliadi DA, et al. Diagnostic workup of Cushing's syndrome. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13111. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13111>
46. Bonneville J-F, Potorac I, Petrossians P, et al. Pituitary MRI in Cushing's disease — an update. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13123. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13123>
47. Chittiboina P, Montgomery BK, Millo C, et al. High-resolution (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease. *J Neurosurg.* 2015;122(4):791–797. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14911>
48. Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, et al. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology.* 1999;213(2):521–525. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.r99nv37521>
49. Патент РФ на изобретение RU 2699218 C1 / 03.09.2019 Бюл. № 25. Цой У.А., Рыжкова Д.В., Чербило В.Ю., и др. Способ диагностики МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза. Заявка № 2018135814 от 09.10.2018. [Patent RUS No. 2 699 218 / 03.09.19. Byul. No. 25. Tsoj UA, Ryzhkova DV, Cherebillo VY, et al. Diagnostic technique for MRT-negative ACTH-producing adenomas of hypophysis. Application No. 2018135814 dated 09.10.2018. (In Russ.)]
50. Berkman S, Roethlisberger M, Muelle B, et al. Selective resection of cushing microadenoma guided by preoperative hybrid 18-fluoroethyl-L-tyrosine and 11-C-methionine PET/MRI. *Pituitary.* 2021;24(6):878–886. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01160-5>
51. Ferriere A, Tabarin A. Biochemical testing to differentiate Cushing's disease from ectopic ACTH syndrome. *Pituitary.* 2022;25(5):705–708. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01241-z>
52. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, et al. Non-invasive Diagnostic Strategy in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa409. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa409>
53. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med.* 1985;312(2):100–103. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM19850103120207>
54. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Двусторонний селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Диагностическая и интервенционная радиология.* — 2013. — Т. 7. — № 3. — С. 57–62. [Sitkin II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Bilateral selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses against the background of desmopressin stimulation in the differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. *Diagnostic and interventional radiology.* 2013;7(3):57–62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25512/DIR.2013.07.3.06>
55. Lyu X, Zhang Y, Zhang D, et al. Should We Use Prolactin Adjustment in Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling to Diagnose Cushing Disease? A Joint Meta-Analysis of Head-to-Head Diagnostic Tests Accuracy Studies. *Endocr Pract.* 2023;29(4):254–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.01.008>
56. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Differential diagnostic value of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):143. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00623-3>
57. Рудаков И.А., Савелло А.В., Чербило В.Ю., и др. Билатеральная одномоментная катетеризация кавернозных и нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике болезни Иценко—Кушинга // *Нейрохирургия.* — 2023. (В печати). [Rudakov IA, Savello AV, Cherebillo VYu, et al. Bilateral simultaneous sampling of the cavernous and inferior petrosal sinuses in the differential diagnosis of Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2023. (In press). (In Russ.)].
58. Vassiliadi DA, Mourelatos P, Kratimenos T, et al. Inferior petrosal sinus sampling in Cushing's syndrome: usefulness and pitfalls. *Endocrine.* 2021;73(3):530–539. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02764-4>
59. Yamamoto Y, Davis DH, Nippoldt TB, et al. False-positive inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's disease. Report of two cases. *Neurosurg.* 1995;83(6):1087–1091. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.6.1087>
60. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212–244. doi: <https://doi.org/10.1159/000471879>

61. Hayes AR, Grossman A. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8)e:13137. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13137>
62. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1207–1219. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2282>
63. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3231–3244. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-1589>
64. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Сибирский онкологический журнал.* — 2013. — Т. 60. — № 6. — С. 56–63. [Ryzhkova DV, Tikhonova DN, Grineva EN. Nucleolar medicine technology for diagnosis of neuroendocrine tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2013;6(60):56–63. (In Russ.)]
65. Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M, et al. Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience. *Pituitary.* 2019;22(5):445–455. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00972-w>
66. Ryzhkova D, Mitrofanova L, Tsoy U, et al. Dual-tracer PET/CT imaging to determine tumor heterogeneity in a patient with metastatic ACTH-secreting neuroendocrine neoplasm: A case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:958442. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.958442>
67. Reubi JC. Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med.* 1997;41(2):63–70.
68. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):2004–2010. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1512-3>
69. Refardt J, Hofland J, Wild D, et al. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol Reps.* 2021;23(12):143. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01139-2>
70. Wannachalee W, Turcu AF, Bancos I, et al. The Clinical Impact of [<sup>68</sup>Ga]-DOTATATE PET/CT for the Diagnosis and Management of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone — Secreting Tumors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(2):288–294. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14008>
71. Liu Q, Zang J, Yang Y, et al. Head-to-head comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in localizing tumors with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4386–4395. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05370-8>
72. Ambrosini V, Nanni C, Fanti S. The use of gallium-68 labeled somatostatin receptors in PET/CT imaging. *PET Clin.* 2014;9(3):323–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.03.008>
73. Pivonello R, Munster PN, Terzolo M, et al. Glucocorticoid Receptor Antagonism Upregulates Somatostatin Receptor Subtype 2 Expression in ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors: New Insight Based on the Selective Glucocorticoid Receptor Modulator Relacorilant *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:793262. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.793262>
74. Sollini M, Erba PA, Fraternali A, et al. PET and PET/CT with <sup>68</sup>Ga-labeled somatostatin analogues in Non GEP-NETs Tumors. *Sci World J.* 2014:194123. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/194123>
75. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, et al. <sup>18</sup>F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):943–966. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2342-x>
76. Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, et al. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(7):1144–53. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2087-y>
77. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112–2137. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>
78. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, et al. Time to diagnosis in Cushing's syndrome: a meta-analysis based on 5367 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e12–e22. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz136>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Гринева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Elena N. Grineva*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia]; **e-mail:** [grineva\\_en@almazovcentre.ru](mailto:grineva_en@almazovcentre.ru), **SPIN-код:** 2703-0841, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>

**Цой Ульяна Александровна**, к.м.н. [*Uliana A. Tsoy*, MD, PhD]; **e-mail:** [tsoy\\_ua@almazovcentre.ru](mailto:tsoy_ua@almazovcentre.ru), **SPIN-код:** 3294-2857, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>

**Рыжкова Дарья Викторовна**, д.м.н., профессор РАН [*Daria V. Ryzhkova*, MD, PhD, Professor of the RAS]; **e-mail:** [ryzhkova\\_dv@almazovcentre.ru](mailto:ryzhkova_dv@almazovcentre.ru), **SPIN-код:** 7567-6920, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>