

АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ КАРЦИНОИД ЛЕГКОГО

И.З. Коробкова¹, канд. мед. наук, доцент

Д.А. Дремин², канд. мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики

С.М. Какалов², заведующий отделением КТ и МРТ

И.В. Кирсань², врач-рентгенолог

А.А. Угримов², врач-рентгенолог

С.А. Зубкова², заведующая отделением радиоизотопных методов исследования

А.О. Васькин², врач-рентгенолог

Т.Р. Алексеева¹, доктор мед. наук, профессор

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,

ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Военно-медицинская организация г. Голицыно,

Петровское ш., 48, Голицыно, Московская область, 143040, Российская Федерация

ACTH-PRODUCING PERIPHERAL PULMONARY CARCINOID

I.Z. Korobkova¹, Cand. Med. Sc., Associate Professor; orcid.org/0000-0003-0972-7030

D.A. Dremin², Cand. Med. Sc., Head of Diagnostics Department

S.M. Kacalov², Head of Radiology Department

I.V. Kirsan², Radiologist; orcid.org/0000-0002-7108-7305

A.A. Ugrimov², Radiologist

S.A. Zubkova², Head of Nuclear Medicine Department

A.O. Vas'kin², Radiologist

T.R. Alekseeva¹, Dr. Med. Sc., Professor

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Ministry of Health of the Russian Federation,

ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

² Military medical organization of Golitsyno,

Petrovskoe shosse, 48, Golitsyno, Moscow region, 143040, Russian Federation

Представлен клинический пример топической диагностики периферического типичного карциноида легкого, продуцирующего адренокортикотропный гормон (АКТГ). Первым этапом в диагностике была исключена гипофизарная продукция АКТГ. Представлены сведения о наиболее частой локализации функционирующих нейроэндокринных опухолей и диагностический алгоритм в поиске эктопического очага АКТГ-секретирующей опухоли, вызывающей гиперкортицизм. С учетом редкой встречаемости бронхопультмональных нейроэндокринных образований с эктопической продукцией гормонов (5% случаев) на клиническом примере продемонстрированы возможности визуализирующих методик и стандарты их выполнения при использовании комплексного подхода.

Ключевые слова: эктопическая секреция адренокортикотропного гормона; функционирующие нейроэндокринные опухоли; КТ-сцинтика типичного периферического карциноида; сцинтиграфия легких.

Для цитирования: Коробкова И.З., Дремин Д.А., Какалов С.М., Кирсань И.В., Угримов А.А., Зубкова С.А., Васькин А.О., Алексеева Т.Р. АКТГ-продуцирующий периферический карциноид легкого. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (4): 211–5. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-211-215

Для корреспонденции: Кирсань Ирина Владимировна; E-mail: ya.violetka4@yandex.ru

Поступила 06.02.2018

Принята к печати 21.02.2018

The paper describes a clinical example of the topical diagnosis of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-producing typical peripheral pulmonary carcinoid. The first stage in its diagnosis was to rule out the production of ACTH by the pituitary gland. The paper presents information on the most common localization of functioning neuroendocrine tumors, as well as a diagnostic algorithm to search for an ectopic focus of the ACTH-secreting tumor that causes hypercorticism. Taking into account that bronchopulmonary neuroendocrine tumors with ectopic hormone production occur rarely (5%), a clinical example is given to demonstrate the capabilities of imaging techniques and standards for their implementation using an integrated approach.

Index terms: ectopic ACTH secretion; functioning neuroendocrine tumors; CT semiotics of typical peripheral carcinoid; lung scintigraphy.

For citation: Korobkova I.Z., Dremin D.A., Kacalov S.M., Kirsan I.V., Ugrimov A.A., Zubkova S.A., Vas'kin A.O., Alekseeva T.R. ACTH-producing peripheral pulmonary carcinoid. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (4): 211–5 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-4-211-215

For correspondence: Irina V. Kirsan; E-mail: ya.violetka4@yandex.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received February 6, 2018

Accepted February 21, 2018

Введение

В последние годы описано множество секретирующих адренортикотропный гормон (АКТГ) образований. Эктопическая секреция АКТГ может составлять до 10% случаев по сравнению с 90% случаев гиперпродукции гормона при аденоме гипофиза. Источником эктопической продукции АКТГ являются нейроэндокринные опухоли (НЭО) – карциноиды бронхолегочной локализации (26–45% случаев), мелкоклеточный рак легкого (9–28%), тимуса (5–16%) и опухоли панкреатических островков (5–13%) [1]. Все они могут вызывать синдром Иценко–Кушинга. АКТГ-секретирующие опухоли легких и поджелудочной железы – редкие, агрессивные, часто низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли G3 с очень плохим прогнозом [2, 3]. Крайняя тяжесть заболевания, множественное поражение различных органов и систем, небольшие размеры опухоли и плохой прогноз в отсутствие лечения обуславливают необходимость поиска эктопических очагов АКТГ-секретирующих опухолей, вызывающих гиперкортицизм [4].

Нейроэндокринные опухоли – это образования, которые могут развиваться в любых органах из клеток диффузной эндокринной системы (ранее называвшейся APUD-системой – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation): в желудочно-кишечном тракте, легких, тимусе, почках, яичниках, простате, молочной и щитовидной железах. В мировой литературе существует большое количество синонимов, описывающих эти новообразования. В начале XX в. эти новообразования назывались карциноидами, в 1960–1970-х гг. существовал термин «АПУД-омы». С 1980 г. эти опухоли вновь стали называться карциноидами. В 2000 г. эксперты ВОЗ рекомендовали использовать термин «нейроэндокринные опухоли» для обозначения всей группы новообразо-

ваний, а карциноидами стали называть только первично развившиеся в легких, а также сопровождающиеся развитием карциноидного синдрома. В классификации ВОЗ опухолей органов пищеварения в 2010 г. термин «карциноид» стал употребляться для G1 нейроэндокринных неоплазий.

В настоящее время НЭО подразделяются по месту их возникновения, функциональной активности, степени дифференцировки и индексу пролиферации. НЭО, которые не синтезируют функционально активные гормоны, относят к нефункционирующим, и их частота колеблется от 60 до 90%. Функционирующие НЭО ЖКТ чаще всего проявляются карциноидным синдромом (диарея, боли в животе, приливы, пеллагра, бронхоспазм). Около 5% бронхопульмональных НЭО, включая опухоли легких высокой степени злокачественности, такие как мелкоклеточный рак легкого, ассоциированы с эктопической продукцией гормонов и паранеопластическими синдромами [5, 6].

Функциональная активность НЭО верифицируется на основании клинико-биохимических данных, в частности результатов серологического исследования, а не по экспрессии иммуногистохимических маркеров. Более того, не существует характерных гистологических признаков функционально активных НЭО [7].

До 1990-х гг. «карциноидные опухоли» считались крайне редкими новообразованиями. После 1990 г. заболеваемость нейроэндокринными неоплазиями (НЭН) ЖКТ оценивалась как 1 случай на 100 тыс. населения в год. В 2008 г. J.C. Yao et al. опубликовали анализ данных около 36 тыс. пациентов с верифицированными НЭН различной локализации (реестр SEER), согласно результатам которого заболеваемость составляла 5,25 случая на 100 тыс. населения. В 2013 г. V. Lawrence et al. представили

анализ реестра SEER, который включал 49 012 пациентов с НЭО, – заболеваемость составила 8 случаев на 100 тыс. населения в год. Таким образом, рост заболеваемости может быть как истинным, так и обусловленным совершенствованием методов диагностики [8].

НЭО внутригрудной локализации в соответствии с эмбриональной классификацией являются производными переднего отдела первичной кишки [5, 9]. Данные эпителиальные образования с общими морфологическими и биологическими нейроэндокринными характеристиками образуют разнородную в отношении биологического поведения и клинических проявлений группу. Классификация ВОЗ 2004 г. выделяет четыре основных самостоятельных подтипа НЭО легкого: типичный карциноид (G1 – низкая степень злокачественности), атипичный карциноид (G2 – промежуточная степень злокачественности), мелкоклеточный рак и крупноклеточный рак (G3 – высокая степень злокачественности). В некоторых работах нейроэндокринные новообразования легкого разделяются в соответствии с традиционной системой на три категории: высоко-, умеренно- и низкодифференцированные карциномы. Согласно классификации ВОЗ от 2015 г., опухоли в легких подразделяются на эпителиальные и мезенхимальные. К эпителиальным опухолям относят аденокарциному, плоскоклеточный рак и НЭО (мелкоклеточный рак, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, карциноидные опухоли: типичный и атипичный карциноиды, преинвазивные поражения – диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия клеток). К мезенхимальным опухолям относят лимфогистиоцитарные опухоли, эктопические опухоли, метастазы [10].

Очаги и образования в легком, которые возникают в результате пролиферации нейроэндокрин-

ных клеток и имеют диаметр более 5 мм, определяют как карциноидные опухоли (типичный и атипичный карциноиды); данная группа бронхопульмональных карциноидов отличается от высокостепенной группы, представленной мелкоклеточным и крупноклеточным нейроэндокринным раком легкого. Нейроэндокринные клетки продуцируют различные пептиды и биогенные амины, из которых основным общим маркером является хромогранин А, специфическим для МРЛ – синаптофизин; маркером пролиферативной активности служит Ki-67 [11].

Компьютерно-томографическое исследование дает возможность уточнить характер, локализацию опухоли и позволяет выявить особенности рентгенологической картины НЭО [12]. В зависимости от характера роста карциноида выделяют две формы: центральную и периферическую. Наибольшие сложности в дифференциальной диагностике возникают при оценке периферических образований в легких. Характерными рентгенологическими признаками типичных периферических карциноидов являются: небольшие размеры (3,0–5,0 см в диаметре), округлая, овальная или грушевидная форма (за счет сливающихся между собой очагов), преимущественно гладкие контуры, однородность структуры, редко – включения кальция и отсутствие участков деструкции. Окружающая легочная ткань остается интактной, отсутствует регионарная лимфаденопатия. Типичный периферический карциноид располагается рядом с сегментарным, долевым бронхами или вдоль бронхососудистого пучка, имеет медленные темпы роста [13, 14].

НЭО являются редкими новообразованиями, которые характеризуются наличием механизма захвата нейроаминов рецепторами пептидов на клеточной мембране, что и лежит в основе опре-

деления локализации первичной опухоли и оценки распространенности опухолевого процесса с помощью радиоизотопного метода с использованием ^{111}In - или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченных аналогов соматостатина. Большинство высокодифференцированных карциноидных опухолей и НЭО поджелудочной железы обладают повышенной экспрессией рецепторов соматостатина на поверхности своих клеток, что широко используется для диагностики, а также лечения этой группы опухолей.

Среди разработанных и изученных меченых соединений наиболее широкое применение в радионуклидной диагностике получил ^{111}In -октреотид. Причем однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с данным радиофармпрепаратом имеет большую информативность по сравнению с планарной скintiграфией при диагностике, например, абдоминальных карциноидов [15]. ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом обладает аналогичной чувствительностью с рентгеновской компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией (92,3%) и при этом имеет более высокую специфичность (100 и 85,7% соответственно) при диагностике метастатического поражения печени [16]. На изображениях, полученных при скintiграфии, карциноидные опухоли проявляются в виде ярких пятен [17].

Приводим описание клинического случая. Больной А., 34 лет, в течение года отмечал изменения внешности по кушингоидному типу, нарастала мышечная слабость, появилась артериальная гипертензия 3 ст., верифицирован сахарный диабет, возникло нарушение психики – делирий с исходом в астению. При обследовании в периферической крови отмечались повышение АКТГ до 226 пг/мл, кортизола – до 1500 нмоль/л, гипокалиемия – 2,5 ммоль/л, в связи с чем выполнена МРТ гипофи-

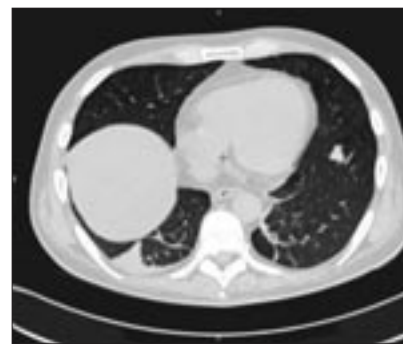


Рис. 1. Компьютерная томография легких, без контрастного усиления, в аксиальной проекции. Периферический типичный карциноид легкого, нативное КТ-изображение

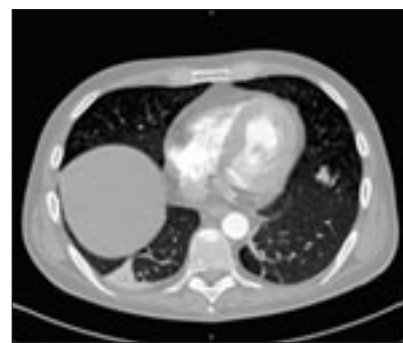


Рис. 2. Компьютерная томография легких, с контрастным усилением, в аксиальной проекции. Периферический типичный карциноид легкого, артериальная фаза

за – патологии не обнаружено. В ходе диагностического поиска по данным КТ органов грудной клетки (рис. 1, 2) и брюшной полости, выполненной по стандартной методике спиральной КТ с 64-рядными детекторами в условиях контрастирования, в S8 левого легкого обнаружено неправильной формы объемное образование с неровной поверхностью, четкими контурами, размером 12×15×9 мм; при внутривенном контрастном усилении образование интенсивно и неоднородно накапливало контрастный препарат до +127 НУ. По данным скintiграфии, в S8 левого легкого определялось образование с четкими, неровными контурами размером 16×15×7 мм, накапливающее радиофармпрепарат (^{111}In -октреотид).

Больному выполнена операция: видеоассистированная то-

ракоскопия, мини-тораотомия слева, атипичная резекция нижней доли левого легкого. По данным гистологического исследования (рис. 3, а), образование легкого могло соответствовать нейроэндокринной опухоли или параганглиоме без признаков лимфоваскулярной инвазии. По данным иммуногистохимического исследования (рис. 3, б) – типичный карциноид легкого.

По результатам клинических данных и проведенного обследования верифицирован диагноз: АКТГ-продуцирующая опухоль нижней доли левого легкого (S8). АКТГ-эктопированный синдром. Гиперкортицизм тяжелой степени. Стероидный диабет. Стероидный делирий с переходом в астению.

В результате оперативного лечения достигнута компенсация тяжелого гиперкортицизма, АКТГ в динамике 11,7 пг/л.

На ранних стадиях развития заболевания для излечения часто достаточно хирургического вмешательства [18]. Хирургическое лечение является радикальным методом, позволяющим излечивать больных с НЭО независимо от локализации первичной опухоли.

Таким образом, при подозрении на НЭО легких и средостения, а также в случаях, когда идет поиск АКТГ-эктопированных нейроэндокринных опухолей, необходимо проведение МСКТ в сочетании с внутривенным контрастированием, так как НЭО имеют выраженную васкуляризацию и активно накапливают контрастное вещество. Если выявлена опухоль в легком активно накапливает контрастное вещество и имеет размер более 2 см, то для подтверждения ее нейроэндокринной природы рекомендовано проведение радионуклидного исследования с ¹¹¹In-октреотидом или йодметилбензилгуанидином. В описанном нами случае эктопическая секреция АКТГ, знание наиболее частой локализации функционирующих

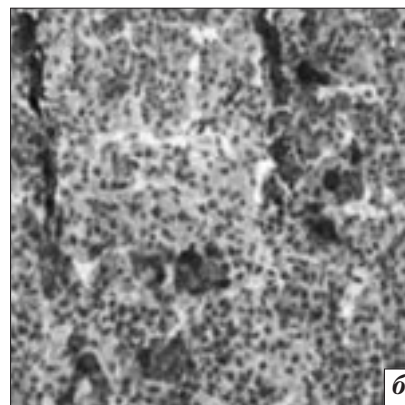
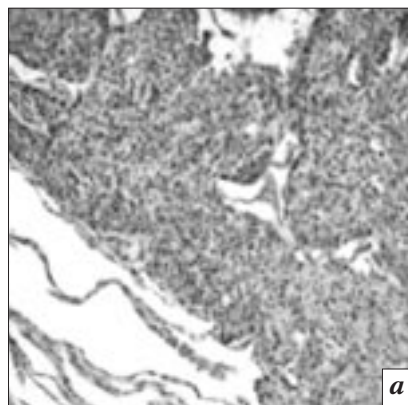


Рис. 3. Гистологическое (а) и иммуногистохимическое (б) изображения типичного карциноида легких

НЭО и возможностей лучевых методов (КТ, МРТ, сцинтиграфия), несмотря на редкую встречаемость бронхопульмональных нейроэндокринных образований с эктопической продукцией гормонов (5%), явились ключевым моментом в ведении данного пациента, что позволило в кратчайшие сроки установить правильный диагноз и радикально удалить злокачественное новообразование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение. *Эндокринная хирургия*. 2012; 1: 24–36. [Kuznetsov N.S., Latkina N.V., Dobрева E.A. Ectopic ACTH syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. *Endokrinnyaya Khirurgiya (Endocrine Surgery)*. 2012; 1: 24–36 (in Russ.).]
2. Гуревич Л.Е., Бессмертная В.С., Бритвин Т.А., Полякова Г.А., Пантелева Е.И., Богатырев О.П., Самойлов М.А. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы (клиническое наблюдение). *Анналы хирургии*. 2010; 2: 73–5. DOI: 10.18821/1560-9502-2010-2-73-75 [Gurevich L.E., Bessmertnaya V.S., Britvin T.A., Polyakova G.A., Panteleeva E.I., Bogatyrev O.P., Samoilov M.A. ACTH-ectopic syndrome associated with neuroendocrinal tumor of pancreas (clinical observation). *Russian Journal of Surgery*. 2010; 2: 73–5. (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9502-2010-2-73-75]
3. Maragliano R., Vanoli A., Albarello L., Milione M., Basturk O., Klimstra D.S. et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with cushing syndrome (Clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature). *Am.J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (3): 374–82. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000340
4. Дедов И.И., Беленков Ю.Н., Белichenko О.И., Мельниченко Г.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы надпочечников. М.: Медицина; 1997. [Dedov I.I., Belenkov Yu.N., Belichenko O.I., Mel'nichenko G.A. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of diseases of the hypothalamic-pituitary system of the adrenal glands. Moscow: Meditsina; 1997 (in Russ.).]
5. Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы. *Практическая онкология*. 2005; 6 (4): 220–6. [Ter-Ovanesov M.D., Polotskiy B.E. Carcinoid tumors of the thoracic localization – the state of the problem. *Prakticheskaya Onkologiya (Practical Oncology)*. 2005; 6 (4): 220–6 (in Russ.).]

6. Rektman N. Neuroendocrine tumors of the lung. *Arch. Pathol. Labor. Med.* 2010; 134 (11): 1628–38. DOI: 10.1043/2009-0583-RAR.1
7. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 2007; 96 (1–2): 9–28.
8. Кочатков А.В., Замолдчиков Р.Д. Эпидемиология нейроэндокринных неоплазий. В кн.: Горбунова В.А. (ред.) Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: Кодекс; 2015: 7–23. [Kochatkov A.V., Zamolodchikov R.D. Epidemiology of neuroendocrine neoplasms. In: Gorbunova V.A. (Ed.) Neuroendocrine tumor. General principles of diagnosis and treatment. Moscow: Kodeks; 2015: 7–23 (in Russ.).]
9. Phan A.T., Oberg K., Choi J., Harrison L.H. Jr, Hassan M.M., Strosberg J.R. et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas.* 2010; 39: 784–98. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380
10. Travis W., Brambilla E., Burke A., Marx A., Nicholson A. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (9): 1240–3. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630
11. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина; 2008: 256–64. [Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M. Guide to neuroimmunoendocrinology. Moscow: Meditsina; 2008: 256–64 (in Russ.).]
12. Алексеева Т.Р. Дифференциальная диагностика опухолей и диссеминированных процессов в легких: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006: 197–225. [Alekseeva T.R. Differential diagnosis of tumors and disseminated processes in the lungs. Dr. Med. Sc. Diss. Moscow; 2006: 197–225 (in Russ.).]
13. Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Лапшина А.М., Бритвин Т.А., Комердус И.В. Клинико-морфологическая характеристика АКГГ-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 [Gurevich L.E., Voronkova I.A., Marova E.I., Rozhinskaya L.Ya., Lapshina A.M., Britvin T.A., Komerodus I.V. Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny (Almanac of Clinical Medicine).* 2017; 45 (4): 289–301 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301]
14. Алексеева Т.Р., Смирнова Е.А., Чистякова О.В., Райхлин Н.Т., Волкова Н.Л. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей. В кн.: Горбунова В.А. (ред.) Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: Кодекс; 2015: 103–14. [Alekseeva T.R., Smirnova E.A., Chistyakova O.V., Raykhlin N.T., Volkova N.L. Radiation diagnosis of neuroendocrine tumors. In: Gorbunova V.A. (Ed.) Neuroendocrine tumor. General principles of diagnosis and treatment. Moscow: Kodeks; 2015: 103–14 (in Russ.).]
15. Kwekkeboom D.J., Krenning E.P. Somatostatin reseptor imaging. *Seminars in nuclear medicine.* 2002; 32 (2): 84–91. DOI: 10.1053/snuc.2002.31022
16. Schillaci O., Spanu A., Scopinaro F., Falchi A., Danieli R., Marongiu P. et al. Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 359–68.
17. Pacak K., Ilias I., Chen C.C., Carrasquillo J.A., Whatley M., Nieman L.K. The role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [111In] diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropinsecreting tumors causing Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2214–21. DOI: 10.1210/jc.2003-031812
18. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C. One hundred year after “carcinoid”: epidemiology of and prognosis factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in US. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3063–72. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377