

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.11

# Рівень адренкортикотропного гормону периферичної крові як предиктор локалізації та поширення нейроендокринних пухлин грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга

А.Ю. Гаврилов

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Попри стрімкий розвиток і вдосконалення діагностичних можливостей в онкології та ендокринології діагностика синдрому неопластичного гіперкортицизму залишається однією з найскладніших та остаточно не вирішених проблем сучасної медицини. **Мета** — виявити можливість залежності рівня адренкортикотропного гормону периферичної крові від локалізації та поширення нейроендокринних пухлин грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга на ранньому, пре-візуальному етапі діагностики. **Матеріал і методи.** Проаналізовано дані літератури, які містили інформацію про зміну рівня адренкортикотропного гормону та ступінь поширення пухлинного процесу 71 хворого із нейроендокринними пухлинами грудної клітки. Відповідно до локалізації пухлин хворих розподілили на 3 клінічні групи. Перша група (бронхолегеневий карциноїд) включала 30 пацієнтів, із них 23 пацієнти з обмеженим пухлинним процесом; друга група (дрібноклітинний рак легень) — 4 пацієнти, усі з поширеним процесом; третя група (карциноїд/карцинома тимуса) — 37 пацієнтів, із них з обмеженим процесом 17 хворих. Показник рівня адренкортикотропного гормону в периферичній крові пацієнтів представ-

\* Адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, Харків, 61000, Україна.  
E-mail: happylung@ukr.net

## Оригінальні дослідження

лений у вигляді співвідношення: рівень адренкортикотропного гормону пацієнта / значення верхньої межі норми. **Результати.** Найвище значення рівня адренкортикотропного гормону було в групі дрібно-клітинного раку легень — підвищення в  $11,2 \pm 9,89$  разів, натомість у групі тимом — у  $7,4 \pm 7,7$  разів ( $p < 0,05$ ), причому в підгрупі тимом обмеженої стадії рівень був дещо вищим, ніж за поширеної стадії — підвищення у  $8,6 \pm 8,43$  разів та  $6,38 \pm 7,08$  разів відповідно ( $p < 0,05$ ). У групі бронхолегеневого карциноїду — середнє підвищення рівня адренкортикотропного гормону в  $3,28 \pm 2,54$  разів в загальній групі, у підгрупі з обмеженим пухлинним процесом середній рівень адренкортикотропного гормону був вищим, ніж у групі з поширеним процесом — підвищення в  $3,45 \pm 2,78$  разів та  $2,72 \pm 1,53$  разів відповідно ( $p < 0,05$ ). **Висновок.** Отримані дані дають можливість модифікації діагностичного алгоритму в кожному конкретному клінічному випадку в пацієнтів із даною патологією, що дозволяє зробити економічно та радіологічно обґрунтований вибір подальшого діагностичного етапу.

**Ключові слова:** онкологія, нейроендокринна пухлина, ектопічний синдром Кушинга, адренкортикотропний гормон.

Попри стрімкий розвиток і вдосконалення діагностичних можливостей в онкології та ендокринології діагностика синдрому неопластичного гіперкортицизму (НГ) залишається однією з найскладніших та остаточно не вирішених проблем сучасної медицини [1]. Розрізняють фізіологічний, не неопластичний гіперкортицизм, пов'язаний із низкою соматичних і психічних розладів, і патологічний НГ (синдром Кушинга), зумовлений пухлинами надниркових залоз або секретуючими адренкортикотропний гормон (АКТГ) новоутвореннями гіпофізарної (хвороба Кушинга) або негіпофізарної (ектопічний АКТГ синдром) локалізації, причому частота останньої — близько 20% усіх випадків АКТГ-залежного гіперкортицизму [2, 3]. Для диференційної діагностики типів гіперкортицизму запропоновано та активно використовуються різноманітні тести, такі як 1 мг дексаметазону проби, десмопресинівий і дексаметазон-кортикотропін-релізинг-гормон (КРГ) тести [4]. Також активно використовується інвазивна проба — визначення градієнта АКТГ у крові нижнього печеристого синуса та периферичної крові, чутливість і специфічність якої перевищує 90-95% [5]. Слід зазначити, що візуалізація пухлин за хвороби Кушинга може бути неспецифічною, адже близько 10% здорових дорослих мають МРТ-ознаки аденоми гіпофіза [6]. Визначення локалізації джерела секреції за ектопічного АКТГ-синдрому є складним завданням, надто за відсутності локальних, зумовлених пухлиною симптомів. Основну роль на себе бере візуалізація, починаючи з органів

грудної клітки як найбільш імовірного джерела АКТГ-ектопій, ший та потім — черевної порожнини. Причому низка пухлин ліпше візуалізуються за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) (бронхолегеневі пухлини), для інших ліпшим є використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) (пухлини тимуса), що призводить до підвищення фінансових витрат і подовження діагностичного пошуку, а отже, до погіршення прогнозу для пацієнта [3, 7]. Але навіть після рутинних методів візуалізації частина пухлин залишаються окультними, що потребує молекулярної візуалізації з контрастуванням міченими аналогами соматостатину — скінтиграфії з  $^{111}\text{In}$ -октреотидом, використання Gallium-68 Somatostatin Receptor PET/CT тощо, які виявляють до 80% прихованих пухлин, проте не завжди можуть бути доступними [8].

**Мета** — виявити можливість залежності рівня АКТГ периферичної крові від локалізації та поширення нейроендокринних пухлин (НП) грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга, на ранньому, превізуальному етапі діагностики.

### Матеріал і методи

Проаналізовано дані літератури, які містили інформацію про зміну рівня АКТГ і ступінь поширення пухлинного процесу у хворих із НП грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга [1-20]. Досліджено випадки з бронхолегеневою лока-

лізацією пухлин та випадки з пухлинами тимуса. Як джерела використовували оригінальні та оглядові статті, а також case reports даної категорії хворих. Пошук проводили за базами даних пошукових систем PubMed, Hinari. Під поширеністю процесу мали на увазі наявність віддалених метастазів (у тому числі в лімфовузлах, крім регіонарних), а також інвазію пухлинного процесу в прилеглі структури: IV стадія для недрібноклітинних пухлин легень, IVa і IVb стадії (Masaoka) для тимом, і поширена (extensive) стадія для дрібноклітинного раку легень (ДКРЛ). Під обмеженістю процесу, відповідно, розуміли I-III стадію недрібноклітинних пухлин легень, I-III стадію (Masaoka) тимом, обмежену (limited) стадію ДКРЛ. Дані про рівень АКТГ у периферичній крові пацієнтів представили у вигляді індексу, який відображає, у скільки разів показник перевищив верхню межу норми (рівень АКТГ у пацієнта / значення верхньої межі норми); значення верхньої межі норми АКТГ у більшості випадків у різних джерелах вказано з похибкою та різняться. Ми за верхню межу норми АКТГ у периферичній крові в ранковий час прийняли 60 пг/мл. Такий підхід дозволив знизити похибку, яка виникла б у ході статистичної обробки даних, зумовлену наявністю різних ревалентних значень і різних одиниць виміру показника в різних лабораторіях. Якщо в пацієнта було більше за один результат аналізу АКТГ, розраховували середньоарифметичне значення. Виключали випадки, позначені як «АКТГ-продукуюча пухлина», на підставі клінічних даних, але з рівнем АКТГ, що не перевищує верхню межу норми (1 випадок). Знайдено опис 71 випадку АКТГ-продукуючої НП, яка походить з органів грудної клітки. Випадки розподілили на 3 групи: 1 – бронхолегеневий карциноід; 2 – ДКРЛ; 3 – пухлина тимуса, тимома (карциноід і карцинома). У групах виділили підгрупи відповідно до поширення пухлинного процесу: підгрупа А – без метастазів (non-MTS), підгрупа Б – із метастазами (MTS). Отримані вибірки статистично оброблено. Проведено порівняння груп і підгруп у різноманітних комбінаціях для виявлення значущих відмінностей із використанням U-критерію Манна – Уїтні. Статистичну обробку проводили з використанням пакета програм IBM SPSS Statistics 22.

## Результати та обговорення

Група випадків бронхолегеневого карциноїду налічувала 30 пацієнтів; із них 23 випадки з обмеженим пухлинним процесом (non-MTS), 7 – із поширеним (MTS). Група ДКРЛ – 4 випадки, в усіх випадках – поширений процес (MTS). Група випадків тимом налічувала 37 пацієнтів, з яких 17 – обмежений процес (non-MTS), 20 – поширений (MTS). Наведено середні рівні, мінімальні та максимальні значення, квартилі значень та інтервали середніх значень АКТГ у периферичній крові пацієнтів кожної групи. Найвище середнє значення АКТГ було в групі ДКРЛ – підвищення в  $11,2 \pm 9,89$  раза, тоді як у групі тимом – у  $7,4 \pm 7,7$  раза, причому в підгрупі тимом, що не метастазували (обмежена стадія), рівень АКТГ був дещо вищим, ніж у підгрупі тимом із поширеною стадією – збільшення у  $8,6 \pm 8,43$  раза та в  $6,38 \pm 7,08$  раза відповідно. Той же патерн ми мали можливість спостерігати в групі бронхолегеневого карциноїду – середнє підвищення АКТГ – у  $3,28 \pm 2,54$  раза в загальній групі, у підгрупі з обмеженим пухлинним процесом середній рівень АКТГ був вищим, ніж у групі з поширеним процесом – підвищення у  $3,45 \pm 2,78$  раза та в  $2,72 \pm 1,53$  раза відповідно (табл. 1).

Групи пацієнтів було попарно порівняно з метою виявлення достовірних відмінностей у рівнях АКТГ периферичної крові залежності від виду та ступеня поширення пухлинного процесу. З'ясовано, що в групі пацієнтів з обмеженим і поширеним бронхолегеневим карциноїдом рівень АКТГ периферичної крові був достовірно нижчим ( $p \leq 0,01$ ), ніж у групі пацієнтів з обмеженими та поширеними пухлинами тимуса. Також виявлено достовірні відмінності між групою пацієнтів із бронхолегеневим карциноїдом і групою із ДКРЛ (поширеним); підгрупою розповсюдженого бронхолегеневого карциноїду та групою з ДКРЛ (поширеним) ( $p \leq 0,05$ ). Між підгрупами обмеженого бронхолегеневого карциноїду й обмежених тимом, як і між підгрупами поширеного бронхолегеневого карциноїду та поширених тимом, існували відмінності з рівнем значущості  $p \leq 0,1$ . Не виявлено відмінностей у рівнях АКТГ між групами пацієнтів з усіма видами обмежених пухлин і всіма видами поширених пухлин, між підгрупами обмежених і поширених ста-

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 1.** Загальна характеристика груп пацієнтів

Характер пухлинного процесу	n	Середній рівень АКТГ у периферичній крові*	Діапазон рівня АКТГ*	Квартилі (25%-75%)*	Прогнозований інтервал, 95%*	Стандартна похибка середнього значення*
Бронхолегеневий карциноїд	30	3,28±2,54	1,01-9,83	1,41-4,14	(-1,91; 8,47)	0,46
А) non-MTS	23	3,45±2,78	1,01-9,83	1,32-4,36	(-2,30; 9,20)	0,58
Б) MTS	7	2,72±1,53	1,53-5,57	1,53-3,82	(-0,90; 6,34)	0,58
ДКРЛ	4	11,2±9,89	2,26-25,03	3,32-21,53	(-16,25; 38,65)	4,95
А) non-MTS	-	-	-	-	-	-
Б) MTS	4	11,2±8,9	2,26-25,03	3,32-21,53	(-16,25; 38,65)	4,95
Тимома	37	7,4±7,7	1,08-27,17	2,4-8,19	(-8,17; 22,96)	1,27
А) non-MTS	17	8,6±8,43	1,28-27,17	1,78-14,4	(-9,19; 26,39)	2,04
Б) MTS	20	6,38±7,08	1,08-17,67	2,67-7,7	(-8,39; 21,15)	1,58

Примітка: \* — рівень АКТГ у периферичній крові вказано у вигляді індексу, який відображає, у скільки разів показник перевищує верхню межу норми (рівень АКТГ у пацієнта / значення верхньої межі норми).

**Таблиця 2.** Достовірні відмінності в рівні АКТГ у пацієнтів різних груп

Група 1	Група 2	p
Загальна кількість випадків (non-MTS) — 40; 5,64±6,26	Загальна кількість випадків (MTS) — 31; 6,7±6,17±6,83	≥0,05
Легеневий карциноїд і пухлини тимуса (non-MTS)	Легеневий карциноїд і пухлини тимуса (MTS)	≥0,05
Легеневий карциноїд (non-MTS)	Легеневий карциноїд (MTS)	≥0,05
Пухлини тимуса (non-MTS)	Пухлини тимуса (MTS)	≥0,05
Легеневий карциноїд (загальна кількість випадків)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≤0,05
Легеневий карциноїд (MTS)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≤0,05
Пухлини тимуса (загальна кількість випадків)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≥0,05
Пухлини тимуса (MTS)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≥0,05
Легеневий карциноїд (загальна кількість випадків)	Пухлини тимуса (загальна кількість випадків)	≤0,01
Легеневий карциноїд (non-MTS)	Пухлини тимуса (non-MTS)	≤0,01*
Легеневий карциноїд (MTS)	Пухлини тимуса (MTS)	≤0,01*

Примітка: \* — з огляду на малий обсяг вибірок слід розглядати результати з рівнем значущості 0,1. Зі збільшенням обсягу вибірок не виключено відкидання нульової гіпотези про відсутність відмінностей за меншого критичного рівня значущості ≥0,05.

дій бронхолегеневого карциноїду, як і тимом, а також між групами пацієнтів із різними стадіями тимом і поширеного ДКРЛ (табл. 2). Наявність значущих відмінностей визначали за U-критерієм Манна – Уїтні. Даний метод обрано у зв'язку з тим, що вибірки вимагали застосування непараметричних методів обробки та задовольняли умови використаного критерію (кількість спостережень у кожній із вибірок >3 і <60).

Слід зазначити, що від 30% до 49% АКТГ-продукуючих пухлин мають бронхолегеневу локалізацію; тимус посідає третє за частотою місце після панкреатичних пухлин — до 8-10% [9-12]. Згідно з наявними даними, нейроендокринна карцинома тимуса часто супроводжується ектопічним синдромом Кушинга — до 33-40%, маніфестація ж із синдромом Кушинга спостерігається в 6-13%

випадків [9, 10, 12]. Згідно з отриманими результатами, нейроендокринна карцинома тимуса провокує достовірно більше підвищення рівня АКТГ, ніж бронхолегеневий карциноїд, і такий патерн простежується як для обмежених, так і для поширених стадій захворювань. Із точки зору суто механістичного підходу цю особливість можна було б пояснити відмінностями в розмірах пухлин — новоутворення тимуса найчастіше мають значно більші розміри, ніж карциноїди легень.

Натомість є дані, що рівень секреторної активності карциноїду не залежить від розміру пухлини [13-18]. Із цієї точки зору буде логічним розглядати саму біологію (гістологію) пухлини як сприяючий чинник рівня секреції гормону. Як ми раніше згадували, серед нейроендокринних карцином тимуса частіше трапляються низько- та середньодиференці-

йовані варіанти; бронхолегеневий карциноід є високо- або середньодиференційованим (аналогічно з розподілом на типовий/атиповий). Зупиняючись на цьому висновку, ми припускаємо, що рівень секреторної активності АКТГ залежить від ступеня диференціювання пухлини. На користь цього також свідчать й отримані достовірні відмінності між рівнем АКТГ у хворих із бронхолегеневим карциноїдом і хворих із ДКРЛ, враховуючи, що останній відповідає пухлині з низьким диференціюванням клітин.

Слід також зазначити, що ми не отримали переконливих даних про наявність відмінностей у рівнях АКТГ залежно від ступеня поширеності пухлинного процесу. Іншими словами, наявність метастазів і, здавалося б, збільшення кількості секретуючих клітин (збільшення «секреторної поверхні») не призводить до достовірного підвищення рівня АКТГ, на відміну від наявності лише первинної пухлини.

До того ж несподівано середні рівні АКТГ у хворих з обмеженими пухлинами були трохи вищими, ніж у хворих із поширеними пухлинами, що, хоча й не було статистично підтверджено для даних вибірок, слід врахувати для майбутніх досліджень.

Перераховані вище результати можуть мати практичне застосування для диференційної діагностики ектопічного синдрому Кушинга з невідомого джерела або диференційної діагностики новоутворень легень і тимуса, надто з огляду на те, що частина нейроендокринних карцином тимуса (близько 6%) клінічно проявляються утрудненням дихання або задишкою, а дані симптоми зазвичай налаштовують лікаря на пошук осередку в легенях [11, 12, 15, 17-20].

Моделюючи клінічну ситуацію, в якій пацієнт звертається по ендокринологічну допомогу з клінічними проявами гіперкортицизму та відповідно до діагностичного алгоритму був виключений гіпофізарний генез синдрому Кушинга (тобто хвороба Кушинга), можна припустити локалізацію ектопічного джерела гіперсекреції АКТГ перед проведенням радіологічних досліджень, ґрунтуючись на кількісній оцінці його рівня. Наприклад, якщо рівень АКТГ підвищений більше ніж у 6 разів, більш ймовірно є наявність нейроендокринної карциноми, ніж бронхолегеневого карци-

ноїду. Практично це дозволить зробити економічно та радіологічно обґрунтований вибір наступного діагностичного етапу — МРТ органів грудної клітки, що більш інформативно в діагностиці та виявленні інвазії в навколишні структури пухлин тимуса, або КТ, чого досить для діагностики пухлин легень і водночас грубої візуалізації новоутворень тимуса [11, 12, 17].

Іншим потенційним застосуванням отриманих даних може бути встановлення локалізації джерела ектопічної секреції АКТГ у випадках наявності окультної пухлини. Згідно з літературними даними, понад 22% випадків ектопічної секреції АКТГ зумовлено окультними пухлинами, тобто такими, які не були виявлені в ході діагностичних обстежень [10, 14, 15, 19, 20].

У такій ситуації аналіз рівня секреторної активності утворення може слугувати диференційно-діагностичним критерієм і вказувати на потенційно можливу локалізацію пухлини, що дозволить проводити більш конкретно спрямовані дослідження, у тому числі й діагностичні операції. У даному дослідженні не розглядали пухлини екстраторакальних локалізацій. Після включення цієї групи пухлин у дослідження питання про можливість використання зазначеного критерію як предиктора локалізації пухлин буде більш зрозумілим щонайменше в контексті трьох найбільш поширених типів пухлин.

## Висновок

На підставі проведеного аналізу результатів оцінки рівня адренокортикотропного гормону у хворих із нейроендокринними пухлинами грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга, виявлено достовірні відмінності в рівнях АКТГ периферичної крові залежно від локалізації та поширеності пухлинного процесу. Отримані дані дають можливість модифікації діагностичного алгоритму в кожному конкретному клінічному випадку в пацієнтів із даною патологією, що дозволить робити економічно та радіологічно обґрунтований вибір подальшого діагностичного етапу.

Фінансова зацікавленість автора та конфлікт інтересів відсутні.

## Список використаної літератури

- Hernández I, Espinosa-de-los-Monteros A, Mendoza V et al. Ectopic ACTH-Secreting Syndrome: A Single Center Experience Report with a High Prevalence of Occult Tumor. Archives of Medical Research. 2006;37(8):976-980. doi:10.1016/j.arcmed.2006.05.015.
- Findling J, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). European Journal of Endocrinology. 2017;176(5): R205-R216. doi:10.1530/eje-16-0946.
- Wagner-Bartak N, Baiomy A, Habra M et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. American Journal of Roentgenology. 2017;209(1):19-32. doi:10.2214/ajr.16.17290.
- Findling J, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). European Journal of Endocrinology. 2017;176(5): R205-R216. doi:10.1530/eje-16-0946.
- Barbot M, Trementino L, Zilio M et al. Second-line tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Pituitary. 2016;19(5):488-495. doi:10.1007/s11102-016-0729-y.
- Hall W. Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Normal Human Volunteers: Occult Adenomas in the General Population. Annals of Internal Medicine. 1994;120(10):817. doi:10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001.
- Benveniste M, Rosado-de-Christenson M, Sabloff B, Moran C, Swisher S, Marom E. Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Thymoma. RadioGraphics. 2011;31(7):1847-1861. doi:10.1148/rg.317115505.
- Isidori A, Sbardella E, Zatelli M et al. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(9):3231-3244. doi:10.1210/jc.2015-1589.
- Kuznetsov N, Marova E, Latkina N, Lanshchakov K, Dobrova E, Krylov V. Difficulties in the Diagnosis of ACTH-ectopic Tumors. Case Report. Endocrine Surgery. 2014;8(2):9. doi:10.14341/serg201429-13.
- Penezic Z, Savic S, Vujovic S, Tatic S, Ercegovac M, Drezgic M. Ectopic corticotroph syndrome. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2004;132(1-2):28-32. doi:10.2298/sarh0402028p.
- Dobrova E, Krylov V, Marova E, Kuznetsov N, Latkina N. ACTH-producing neuroendocrine tumor of thymus with recurrences. Clinical case. Endocrine Surgery. 2015;9(2):31. doi:10.14341/serg2015231-34.
- Gupta R, Sharma A, Dinda A, Arora R. Primary neuroendocrine carcinoma of thymus: A rare cause of Cushing's syndrome. Indian Journal of Pathology and Microbiology. 2010;53(1):148. doi:10.4103/0377-4929.59210.
- Mandaliya R, Hughes L, Auerbach H, LePar F. Small Cell Lung Cancer Presenting as Severe Thrombocytopenia and Refractory Hypokalemia. Case Reports in Oncological Medicine. 2014;2014:1-4. doi:10.1155/2014/874831.
- <https://endojournals.ru/index.php/omet/article/view/5246/3064>
- Menezes Nunes J, Pinho E, Camões I et al. A Challenging Case of an Ectopic Cushing Syndrome. Case Reports in Medicine. 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/413136.
- Dzeranova L, Skuridina D, Voronkova I et al. ACTH overexpressing pituitary hyperplasia in a patient with ectopic ACTH-syndrome due to carcinoid of the lung. Obesity and metabolism. 2015;12(1):52. doi:10.14341/omet2015152-59.
- Thomas N, Sudeep K, Korula A, Asha H, Alexander M, Gnanamuthu B. Cushing's syndrome in a case of thymic carcinoma. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2011;15(4):346. doi:10.4103/2230-8210.85601.
- Kenchaiah M, Hyer S. Cushing's Syndrome due to Ectopic ACTH from Bronchial Carcinoid: A Case Report and Review. Case Reports in Endocrinology. 2012;2012:1-4. doi:10.1155/2012/215038.
- Salgado L, Fragoso M, Knoepfelmacher M et al. Ectopic ACTH

- syndrome: our experience with 25 cases. European Journal of Endocrinology. 2006;155(5):725-733. doi:10.1530/eje.1.02278.
- Coates P, Doniach I, Howlett T, Rees L, Besser G. Immunocytochemical study of 18 tumours causing ectopic Cushing's syndrome. Journal of Clinical Pathology. 1986;39(9):955-960. doi:10.1136/jcp.39.9.955.

(Надійшла до редакції 01.11.2019 р.)

## Уровень адренокортикотропного гормона периферической крови как предиктор локализации и распространения нейроэндокринных опухолей грудной клетки, сопровождающихся эктопическим синдромом Кушинга

А.Ю. Гаврилов

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Несмотря на стремительное развитие и усовершенствование диагностических возможностей в онкологии и эндокринологии, диагностика синдрома неопластического гиперкортицизма остается одной из самых сложных и до конца не решенных проблем современной медицины. **Цель** — выявить возможность зависимости уровня адренокортикотропного гормона периферической крови от локализации и распространения нейроэндокринных опухолей грудной клетки, сопровождающихся эктопическим синдромом Кушинга, на раннем, превизуальном этапе диагностики. **Материал и методы.** Проанализированы данные литературы, содержащие информацию об изменении уровня АКТГ и степени распространения опухолевого процесса 71 больного с нейроэндокринными опухолями грудной клетки. Согласно локализации опухолей больных разделили на 3 клинические группы. Первая группа (бронхолегочный карциноид) включала 30 пациентов, из них 23 пациента с ограниченным опухолевым процессом; вторая группа (мелкоклеточный рак легких) — 4 пациента, все с распространенным процессом; третья группа (карциноид/карцинома тимуса) — 37 пациентов, из них с ограниченным процессом 17 больных. Показатель уровня адренокортикотропного гормона в периферической крови пациентов представлен в виде соотношения: уровень АКТГ пациента / значение верхней границы нормы. **Результаты.** Наибольшее значение уровня адренокортикотропного гормона было в группе мелкоклеточного рака легких — повышение в  $11,2 \pm 9,89$  раза, в группе тимом — в  $7,4 \pm 7,7$  раза ( $p < 0,05$ ), при этом в подгруппе тимом ограниченной стадии уровень был чуть выше, чем при распространенной стадии — повышение в  $8,6 \pm 8,43$  раза и  $6,38 \pm 7,08$  раза ( $p < 0,05$ ). В группе бронхолегочного карциноида — при среднем повышении уровня адренокортикотропного гормона в  $3,28 \pm 2,54$  раза в общей группе в подгруппе с ограниченным опухолевым процессом средний уровень адренокортикотропного гормона был выше, чем в группе с распространенным процессом — повышение в  $3,45 \pm 2,78$  раза и  $2,72 \pm 1,53$  раза ( $p < 0,05$ ). **Вывод.** Полученные данные дают возможность модификации

диагностического алгоритма в каждом конкретном клиническом случае у пациентов с данной патологией, позволяют сделать экономически и радиоактивно обоснованный выбор дальнейшего диагностического этапа.

**Ключевые слова:** онкология, нейроэндокринная опухоль, эктопический синдром Кушинга, аденокортикотропный гормон.

## Peripheral blood adrenocorticotrophic hormone level as a predictor of localization and spread of neuroendocrine tumors of the chest accompanied by ectopic Cushing's syndrome

**A.Yu. Havrylov**

Kharkiv National Medical University

**Abstract.** Despite the rapid development and improvement of diagnostic capabilities in oncology and endocrinology, the diagnosis of neoplastic hypercorticism syndrome remains one of the most complex and unresolved issue of modern medicine. **The aim** — to find out the possibility of dependence of the level of adrenocorticotrophic hormone of the peripheral blood on the localization and spread of neuroendocrine tumors of the chest accompanied by ectopic Cushing's syndrome at an early, pre-visual stage of diagnosis.

**Material and methods.** The literature data, which contained information about the change in the level of adrenocorticotrophic hormone and the degree of spread of the tumor process of 71 patients with neuroendocrine tumors of the chest, were analyzed. According

to the localization of tumors, patients were divided into 3 clinical groups. The first group (bronchopulmonary carcinoid) consisted of 30 patients, including 23 patients with a local tumor process; second group (small cell lung cancer) — 4 patients, all with spread process; the third group (carcinoid/thymus carcinoma) — 37 patients, including 17 patients with local process. The indicator of the level of adrenocorticotrophic hormone in the peripheral blood of patients is presented as the ratio: the level of adrenocorticotrophic hormone of the patient / value of the upper limit of normal. **Results.** The highest level of adrenocorticotrophic hormone was identified in the group of small cell lung cancer — an increase of  $11.2 \pm 9.89$  times, on the contrary, in the group of thymomas —  $7.4 \pm 7.7$  times ( $p < 0.05$ ), while in the subgroup of the local stage thymomas the level is slightly higher than in the group of spread stage thymomas — an increase of  $8.6 \pm 8.43$  and  $6.38 \pm 7.08$  times, respectively ( $p < 0.05$ ). In the group of bronchopulmonary carcinoid with an average increase in the level of adrenocorticotrophic hormone in  $3.28 \pm 2.54$  times in the general group as well as in the subgroup with local tumor process the average level of adrenocorticotrophic hormone is higher than in the group with the spread process — an increase of  $3.45 \pm 2.78$  and  $2.72 \pm 1.53$  times, respectively ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Based on the results of the data obtained, it became possible to modify the diagnostic algorithm on a case-by-case basis for patients with this pathology, which made it possible to make an economically and radiologically reasonable choice of a further diagnostic step.

**Keywords:** oncology, neuroendocrine tumor, ectopic Cushing's syndrome, adrenocorticotrophic hormone.