



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩИМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ: ОПЫТ НМИЦ ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России ¹,

Государственный научный центр Российской Федерации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России ², г. Москва, Российская Федерация

Цель. Создание методологической схемы эффективного хирургического лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями (НЭО) легких, с различной степени тяжести проявлениями гиперкортицизма, с минимальным риском развития послеоперационных осложнений.

Материал и методы. В исследование включены пациенты, проходившие обследование и перенесшие в период с января 2004 по август 2023 г. хирургическое лечение АКТГ-продуцирующей НЭО бронхолегочной локализации. Проанализированы демографические сведения о пациентах, данные анамнеза, результаты гормональных и инструментальных исследований на до- и послеоперационных этапах, отдаленные результаты лечения. Контрольный период наблюдения после операции составил от 6 месяцев до 5 лет.

Результаты. В исследование включены 74 пациента. Возраст на момент диагностики заболевания составил от 21 до 76 лет, в практически равном соотношении мужчины и женщины. В связи с тяжестью состояния 3 пациентам было отказано в хирургическом лечении. 71 пациент прооперирован. Выполнены атипичная резекция легкого (n=27 (38%)), сегментэктомия (n=19 (26,8%)), лобэктомия (n=25 (35,2%)) с индексом радикальности R0. Типичный карциноид верифицирован у 48 пациентов (67,6%), атипичный карциноид – у 23 (23,4%). Единичные метастазы в удаленных медиастинальных лимфоузлах выявлены у 8 больных. У 90% пациентов через 60 мин после удаления опухоли отмечено снижение показателей кортизола крови. Послеоперационные осложнения не зарегистрированы. Повторное хирургическое вмешательство проведено 6 пациентам через 12-36 мес наблюдения. Через 60 месяцев наблюдения удалось получить данные 46 пациентов. Летальность среди них составила 5 пациентов.

Заключение. При хирургическом лечении пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО легких необходимо руководствоваться шкалой оценки тяжести состояния, данными лучевой диагностики, дооперационной возможной верификацией с целью выбора адекватного объема хирургического вмешательства. Анализ этого опыта хирургического лечения пациентов не отличается от показателей в других мировых клиниках. Преимуществом является отсутствие послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: АКТГ-эктопированный синдром; нейроэндокринная опухоль (НЭО); гиперкортицизм; карциноид легкого; хирургическое лечение; отдаленные результаты

Objective. To create a methodological scheme for effective surgical treatment of patients with bronchopulmonary ACTH-producing neuroendocrine tumors (NET), varying severity of hypercortisolism, with minimal risk of early postoperative complications.

Methods. The study included patients who underwent examination and surgical treatment of ACTH-producing NET of bronchopulmonary localization in the period from 2004 to August 2023. Demographic information about patients, anamnesis data, results of hormonal and instrumental studies at pre- and postoperative stages, long-term treatment results have been analyzed. The control follow-up period after surgery ranged from 6 months to 5 years.

Results. The study included 74 patients. The age at the time of diagnosis of the disease ranged from 21 to 76 years, in an almost equal ratio of men and women. Due to the severity of the condition, 3 patients were denied surgical treatment. 71 patients underwent surgery. Atypical lung resection was performed (n=27 (38%)), segmentectomy (n=19 (26.8%)), lobectomy (n=25 (35.2%)) with a radicality index of R0. Typical carcinoid was verified in 48 patients (67.6%), atypical carcinoid – in 23 (23.4%). Single metastases in remote mediastinal lymph nodes were detected in 8 patients. A decrease in blood cortisol 60 minutes after the removal of the tumor was noted in 90% of patients. No postoperative complication was reported. Repeated surgical intervention for 6 patients was performed after 12-36 months of follow-up. 60 months of follow-up later it was possible to obtain data from 46 patients. The lethality was 5 patients.

Conclusion. In the surgical treatment of patients with ACTH-producing pulmonary NET it is necessary to be guided by the scale of condition severity assessment, the data of radiation diagnostics, preoperative possible verification to select an adequate volume of surgical intervention. The analysis of this experience of surgical treatment does not

differ from the indicators in other world clinics. Its advantage include the absence of postoperative complications.

Keywords: ectopic ACTH-syndrome (EAS); neuroendocrine tumor (NET); hypercortisolism; bronchial carcinoid; surgical treatment; long-term results

Novosti Khirurgii. 2023 Sep-Oct; Vol 31 (5): 362-373

The articles published under CC BY NC-ND license

Surgical Treatment of Patients with ACTH-Producing Neuroendocrine Tumor of Bronchopulmonary Localization: the Experience of National Medical Research Center for Surgery Named after A.V. Vishnevsky



M.Yu. Pikunov, A.A. Pechetov, O.O. Golounina, E.V. Bondarenko, Z.E. Belaya

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО), или карциноиды, бронхолегочной локализации являются достаточно редкими злокачественными новообразованиями, составляя 7–9% от всех выявляемых периферических новообразований легких [1]. Из-за нейроэндокринного происхождения этих опухолей могут возникать различные паранеопластические синдромы. Наиболее распространенными являются синдром Кушинга или АКТГ-эктопированный синдром вследствие гормональной активности НЭО. Примерно 1–6% карциноидных опухолей являются гормонально активными, что составляет в среднем частоту заболевания 0,2–1,0 случай на 1 млн населения в год [2,3].

Несмотря на невысокую распространенность гормонально активных карциноидов, АКТГ-эктопированный синдром является инвалидизирующим и одним из наиболее тяжелых эндокринных заболеваний, сопровождается широким спектром симптомов и осложнений вследствие длительного воздействия на организм избыточного количества кортизола. Заболевание обусловлено гиперпродукцией карциноидной опухолью адренокортикотропного гормона (АКТГ), значительно реже – кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ). АКТГ-секретирующие НЭО могут локализоваться практически в любом органе, однако наиболее частым источником эктопической продукции АКТГ, согласно литературным данным, являются бронхолегочные карциноиды, составляющие до 65% случаев заболевания [4–6].

АКТГ-эктопированный синдром наиболее часто встречается в трудоспособном возрасте. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет $41,5 \pm 15,6$ года, с преобладающим числом лиц женского пола (соотношение ж:м = 1,5:1) [4]. Симптомокомплекс гиперкортицизма характеризуется поражением практически всех органов и систем организма. Тяжесть заболевания зависит от выраженности гиперкортицизма и длительности периода отсутствия лечения. Ранняя диагностика АКТГ-эктопированного синдрома, вызванного НЭО бронхолегочной локализации, затруднена вследствие орфанности заболевания и отсутствия ин-

формационной базы данной патологии у врачей первичного звена. Сложной задачей является разработка и внедрение универсальных диагностических алгоритмов, которые бы позволили в кратчайшие сроки установить верный диагноз с определением точной топической локализации источника АКТГ в легком.

Хирургическое удаление НЭО, продуцирующей АКТГ и/или КРГ, – основной метод лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Однако в отдельных случаях клинические проявления гиперкортицизма из-за тяжести и длительности заболевания настолько выражены, что заставляют отказаться от радикальной операции в связи с очевидным риском развития послеоперационных осложнений.

В настоящее время не существует единых рекомендаций, которые бы позволяли обосновать дифференцированный хирургический подход к выбору объема резекции легкого, медиастинальной лимфодиссекции при сохранении цели лечения и радикальности вмешательства. Очевидна необходимость разработки новых методик оценки тяжести состояния пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом с целью планирования адекватного объема хирургического вмешательства с минимальным риском послеоперационных осложнений.

Оптимальным вариантом решения данного вопроса представляется анализ полученных нами результатов хирургического лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими карциноидами внутрилегочной локализации согласно предложенным схемам диагностики и выбора методик лечения.

В Российской Федерации наибольший опыт хирургического лечения пациентов с гормонально-активными НЭО, включая НЭО бронхолегочной локализации, имеет отделение торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Цель исследования – создание методологической схемы эффективного хирургического лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями легких, с различной степени тяжести проявлениями заболевания, с минимальным риском развития послеоперационных осложнений.

Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями легких, с клиническими проявлениями гиперкортицизма различной степени тяжести, перенесших в период с января 2004 по август 2023 г. хирургическое лечение НЭО бронхолегочной локализации в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Предварительное обследование больных проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

У всех пациентов, включенных в исследование, эндогенный гиперкортицизм был подтвержден на основании клинической картины заболевания, результатов лабораторных исследований (определение ритма секреции кортизола и АКТГ, суточной экскреции кортизола с мочой, свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00 часа) и диагностических тестов (малая проба с 1 мг дексаметазона). АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм устанавливали при уровне АКТГ > 10 пг/мл. Топический поиск очага эктопической продукции АКТГ в легких включал проведение МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-тектротидом. В случае, если применение визуализирующих методов исследования позволяло выявить источник эктопической продукции АКТГ, все пациенты направлялись в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России для решения вопроса о проведении хирургического вмешательства.

Обязательным условием за 10–12 ч перед проведением хирургического вмешательства являлось исследование кислотно-щелочного состояния периферической крови. При показателях электролитов К⁺ ниже 2,5 ммоль/л коррекцию водно-электролитного баланса выполняли в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Периоперационно проводили мониторинг уровней кортизола крови и АКТГ. Анализ выполняли за сутки до операции, через 60 мин после удаления опухоли, далее через каждые 12 часов в течение первых послеоперационных суток, через 7 дней, 1 месяц, 2 месяца после операции.

Критерием эффективности хирургического лечения было снижение или нормализация уровня кортизола и АКТГ в крови в первые часы и в первые сутки после оперативного вмешательства. Кроме того, нормализация уровня кортизола в суточной моче в течение месяца после хирургического вмешательства позволяла

установить ремиссию заболевания.

Морфологическое исследование удаленного материала включало гистологический и иммуногистохимический методы. Морфологическую верификацию НЭО бронхолегочной локализации проводили в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (2015 г.).

Обзор пациентов проводили амбулаторно через 6 мес., 12 мес., 36 мес. Информацию о состоянии пациентов через 5 и 10 лет получали дистанционно.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием статистической программы Microsoft Excel (компания Microsoft, США). В работе использованы методы описательной статистики.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, выписка из протокола № 144-22 от 18.02.2022, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола № 2 от 20.02.2013, № 12 от 29.06.2022.

Результаты

Проведен анализ результатов лечения 74 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом и НЭО бронхолегочной локализации. Возраст больных составил от 21 до 76 лет, в практически равном соотношении мужчины и женщины.

В связи с тяжестью состояния 3 пациентам было отказано в хирургическом лечении. 71 пациент оперирован. Коррекция водно-электролитного баланса перед операцией потребовалась в 28 (39,4%) наблюдениях.

Выполнены следующие виды хирургических вмешательств на легких: атипичная резекция легкого (n=27 (38%)), сегментэктомия (n=19 (26,8%)), лобэктомия (n=25 (35,2%)) (табл. 1).

В 38% (n=27) случаев операции выполняли

Таблица 1

Хирургическое лечение пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом и с локализацией НЭО в легком, абс. (%)

Лобэктомия	25 (35,2%)
Сегмент (би)эктомия	19 (26,8%)
Анатомические резекции легкого	27 (38,0%)
Итого	71

видеоторакоскопическим (ассистированным) способом. Выбор вида хирургического вмешательства был осуществлен на основании разработанной интегральной оценки тяжести состояния больного до операции.

Размер НЭО с локализацией в паренхиме легкого варьировал от 5 мм до 30 мм, увеличение медиастинальных лимфоузлов по данным КТ наблюдалось лишь у 10 (7,1%) пациентов. Все операции выполнены с индексом радикальности R0. Резекции легкого выполняли механическими сшивающими аппаратами, скрепочный шов в отдельных случаях укрепляли ручным обвивным. Аэрозаст у всех был полным. Все пациенты были экстубированы в операционной. Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила от 1 до 3 суток, с медианой 1 (1; 2) сут. Дренажи из плевральной полости удалены на 2–3 послеоперационные сутки. Послеоперационных осложнений не зарегистрировано.

По результатам гистологического исследования типичный карциноид верифицирован у

48 пациентов (67,6%), атипичный карциноид – у 23 пациентов (23,4%). Единичные метастазы в удаленных медиастинальных лимфоузлах выявлены у 8 больных с атипичным карциноидом, из них у 7 пациентов отмечалось поражение трахеобронхиальной группы лимфоузлов (10-11 групп); 2 пациента имели поражение подбифуркационной группы (группа 7).

Зависимости гормональной активности (показателей уровня АКТГ) от гистологического типа карциноида не отмечено.

Зависимости гормональной активности от размеров опухоли также не отмечено.

У 90% пациентов через 60 мин после удаления опухоли отмечено снижение показателей кортизола крови, а через 6 часов уровень кортизола крови был приближен к референсным значениям, что являлось критерием успеха хирургического вмешательства (рис. 1).

Отдаленные результаты наблюдения пациентов представлены в табл. 2. По результатам оценки эффективности лечения, практически у всех пациентов в послеоперационном пери-

Рис. 1. Уровень кортизола крови и АКТГ в послеоперационном периоде в динамике.

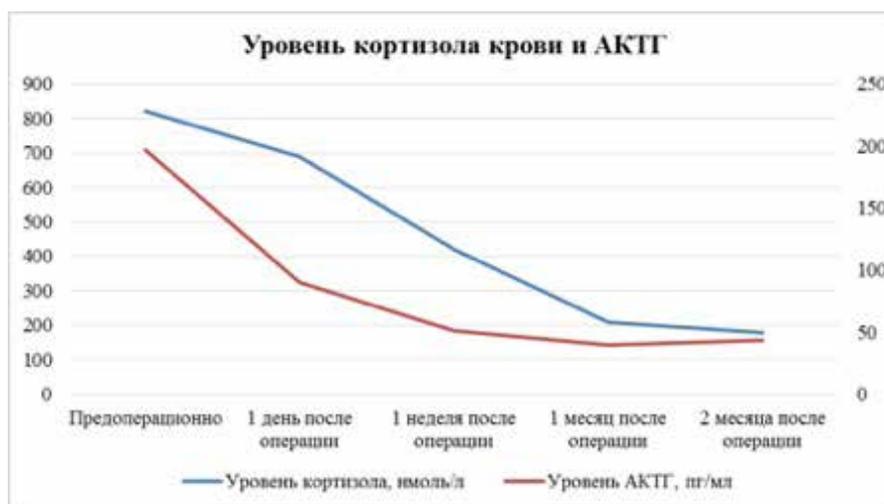


Таблица 2

Результаты наблюдения пациентов в динамике после операции

Показатели оценки результатов лечения	Наблюдение 6 мес. (N = 69)	Наблюдение 12 мес. (N = 61)	Наблюдение 36 мес. (N = 58)
Улучшение внешнего вида	67	59	56
Нормализация АКТГ	69	59	53
Нормализация кортизола в крови утром	69	59	53
Наличие клинических проявления гиперкортицизма (масса тела, кожные изменения, поглывость, мышечная слабость и др.)	2	2	0
МСКТ органов грудной клетки (прогрессирование, рецидив)	0	0	6
Наличие инвалидности	69	61	15
Улучшение качества жизни (пациент сам оценивает результат лечения)	67	61	58
Повторные операции	0	0	6
Летальность	0	0	5

оде наступил регресс клинических проявлений гиперкортицизма. Большинство прооперированных больных (96-98%) отметили улучшение качества жизни. У 5 пациенток в послеоперационном периоде наблюдения отмечены нормальное течение беременности и родоразрешение здоровыми детьми. В двух случаях ожидаемого эффекта не наблюдалось, в связи с чем можно предположить наличие других источников эктопической продукции АКТГ или метастазов. У 6 пациентов возникла необходимость повторного хирургического вмешательства спустя 12-36 мес. наблюдения. У 3 пациентов по ПЭТ/КТ отмечено наличие позитивного увеличения медиастинального лимфоузла, у 3 — прогрессивный рост НЭО (1 типичный, 2 атипичных карциноида). Через 60 мес. (5 лет) наблюдения удалось получить данные 46 пациентов. Летальность среди них составила 5 пациентов (3 пациента умерли вследствие прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, 1 — от полученных травм, 1 — вследствие прогрессирования гиперкортицизма).

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 43 лет, впервые обратилась в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 42 лет с жалобами на мышечную слабость в ногах и руках, изменение внешности, избыточное оволосение на лице, пигментацию кожных покровов, прибавку массы тела на 20 кг за последние 2 года, нарушение менструального цикла в течение последнего года, повышение артериального давления максимумом до 180/114 мм.рт.ст. Вышеперечисленные жалобы отмечает после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В возрасте 41 года перенесла гипертонический криз.



Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки пациентки С. Описание: гиперваскулярное периферическое образование в S10 правого легкого (стрелка).

В возрасте 42 лет во время госпитализации по месту жительства впервые выявлено повышение кортизола в крови утром до 1589 нмоль/л, отрицательная малая проба с 1 мг дексаметазона (кортизол после пробы 739,2 нмоль/л). По результатам МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием — гиперваскулярное периферическое образование в S10 правого легкого, размерами 14x12x14мм, без перифокальных изменений (рис. 2).

При госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (в возрасте 42 лет) подтверждено нарушение циркадного ритма АКТГ и кортизола, повышение уровня кортизола в слюне в 23:00 до 30,0 нмоль/л, свободного кортизола в суточной моче — до 750,2 нмоль/сут (табл. 3).

По результатам МРТ головного мозга данных о микроаденоме гипофиза не получено.

С учетом отсутствия аденомы гипофиза по данным МРТ, наличию образования в S10 правого легкого, пациентке проведен двусторонний селективный забор крови из нижних

Таблица 3

Результаты лабораторных исследований пациентки С. при первичном обращении и в динамике

Параметр	Результат				Референсный интервал
	При первичном обращении	На 2-е сутки после операции	Через 2 месяца после операции	Через 7 месяцев после операции	
Кортизол в крови в 23:00 часа, нмоль/л	1042	135,8	—	67,81	64–327
Кортизол в слюне в 23:00 часа, нмоль/л	86,14	—	—	2,52	0,5–9,65
Кортизол в суточной моче, нмоль/сут	2130	—	—	64,8	100–379
АКТГ в 08:00, пг/мл	140,5	—	16,2	22,29	7,2–63,3
АКТГ в 23:00, пг/мл	104,4	—	—	40,75	2–25,5
Кортизол в крови в 08:00, нмоль/л	1191	31,3	66,9	185,5	171–536
Калий, ммоль/л	3,44	4,11	4,37	4,05	3,5–5,1

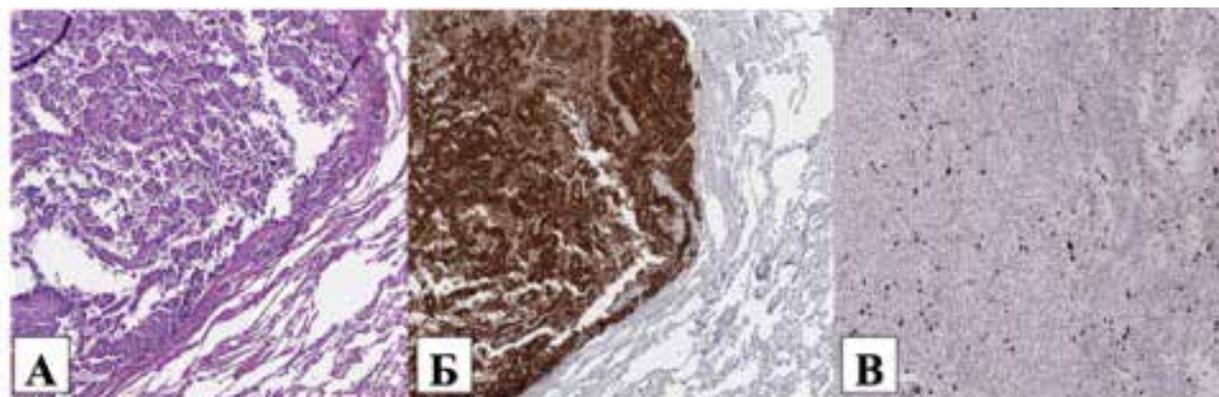


Рисунок 3. Морфологическое исследование опухоли нижней доли правого легкого.

Описание: опухоль легкого из слабо полиморфных клеток со светлой цитоплазмой, округлыми базофильными ядрами с хроматином по типу «соли и перца», формирующих гнездовые и трабекулярные структуры, окруженные тонкими фибро-васкулярными прослойками. Окраска гематоксин-эозин (А). Умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия Chromogranin A (Б). Ki67 составляет до 7,63% (В). Гистосканы.

каменистых синусов, по результатам которого максимальный градиент АКТГ между центром и периферией составил 1,21, что свидетельствовало в пользу АКТГ-эктопированного синдрома.

Соматостатин-рецепторная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ в режиме «все тело» с ^{99m}Tc -тектротидом подтвердила наличие образования в S10 правого легкого с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов.

Установлен диагноз: АКТГ-эктопический синдром. Нейроэндокринная опухоль S10 нижней доли правого легкого. Период развития болезни по месту жительства составил 2 года, период установления диагноза до операции – 2 месяца.

Пациентке проведена видеоассистированная сегментэктомия S10 нижней доли правого легкого с удалением лимфоузлов 9, 7, 10, 11 и 4 групп в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. По результатам гистологического исследования: атипичный карциноид легкого, в исследуемых 26 лимфоузлах метастазов нет. При проведении иммуногистохимического исследования выявлена умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках синаптофизина, хромогранина А, выраженная экспрессия CD56, АКТГ, индекс пролиферации Ki67 – 7,63% (рис. 3).

В послеоперационном периоде отмечены сутки на блюдения в палате ОРИТ, аэростаз, дренаж из плевральной полости удален на 3-и сутки, осложнений не было. Выписана на 6-е п/о сутки. Через 8 дней после операции нормализовалось артериальное давление, регрессировали отеки, уменьшилась пигментация кожных покровов. За последующие 7 месяцев пациентка отметила снижение массы тела на 12 кг, возобновление менструального цикла (рис. 4).

На момент последнего наблюдения (через

12 месяцев) у пациентки сохраняется ремиссия заболевания. По результатам МСКТ органов грудной клетки данных о рецидиве не получено.

Обсуждение

Согласно базе данных «Скрининг, эпидемиология и заключительные результаты (SEER)» Национального онкологического института, в течение 15 лет произошло значительное увеличение заболеваемости НЭО различных органов, причем наибольший рост отмечен для новообразований бронхолегочной локализации, доля которых составляет до 30–57%.

Большинство бронхиальных карциноидов являются спорадическими, приблизительно в 5–10% случаев могут развиваться в рамках наследственных синдромов множественных эндокринных неоплазий.

Рис. 4. Внешний вид пациентки С. до (А) и через 7 месяцев (Б) после операции.



Основным методом радикального лечения больных с карциноидными опухолями легкого, включая АКТГ-продуцирующие карциноиды, является хирургический [7]. Радикальное удаление первичного опухолевого очага позволяет добиться ремиссии заболевания по разным данным, у 74–83% пациентов [4, 8, 9]. Согласно результатам крупного ретроспективного исследования базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), 5-летняя выживаемость при типичном и атипичном карциноидах легкого составляет 92% и 70% соответственно, включая пациентов с pN0 и pN+ [10].

Первостепенными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются точная топическая диагностика и установление локализации первичного опухолевого очага, оценка поражения регионарных лимфатических узлов и выявление отдаленных метастазов [11]. В свою очередь, топическая диагностика позволяет оценить операбельность опухоли, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства.

В большинстве случаев методом визуализации первой линии является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием. Современные компьютерные томографы имеют целый ряд преимуществ перед традиционными рентгенологическими исследованиями в выявлении объемных образований, позволяя всесторонне оценить как первичную опухоль, так и состояние регионарных лимфатических узлов [11]. Согласно исследованию Бурякиной С.А. и соавт. [12], выявленное при проведении МСКТ органов грудной клетки периферическое образование округлой или овальной формы с четкими ровными или бугристыми контурами, активно накапливающее контрастный препарат, позволяет заподозрить карциноид легкого, при этом в случае обнаружения в карциноиде зоны некроза можно заподозрить атипичный карциноид. В свою очередь, низкие показатели «перфузии» и отношения плотности «образование/аорта» у карциноида небольшого размера позволяют предположить гормональную активность выявленного образования.

В последние годы особую значимость приобрели радионуклидные исследования, такие как соматостатин-рецепторная скintiграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) в режиме «все тело» с ^{99m}Tc -тектротидом, а также совмещенная позитронно-эмиссионная (ПЭТ) и компьютерная томографии (КТ) с DOTA-конъюгированными радиофармпрепаратами, позволяющие получить

дополнительную информацию о состоянии опухолевой ткани, отражая ее физиологические и патофизиологические особенности [11]. Результаты недавнего исследования продемонстрировали высокую информативность гибридного метода радионуклидной диагностики – соматостатин-рецепторной скintiграфии с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -тектротидом, что во многих случаях стало основным критерием для выбора дальнейшей лечебной тактики. Показатели диагностической чувствительности и специфичности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -тектротидом в отношении топической визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО составили 73,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 44,9–92,2%) и 100% (95% ДИ 95,3–100%) соответственно [13].

Результат эффективного лечения пациентов с АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухолью легкого складывается из успешного взаимодействия специалистов трех областей. В клинических отделениях ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проводится селекция и подготовка пациентов к операции, специалисты лучевых методов диагностики выявляют патологический процесс в легком, а хирургическая команда ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России проводит радикальное лечение.

Разработанные нами универсальные диагностические алгоритмы позволяют в кратчайшие сроки установить диагноз с определением точной топической локализации источника АКТГ в легком. Средний срок до начала лечения сократился до 7,5 месяца, что даже лучше показателей ведущих мировых клиник.

В настоящей работе обобщен 20-летний опыт хирургического лечения 71 пациента с наличием гормонально активного карциноида легкого, продуцирующего АКТГ. По мере накопления клинического опыта улучшались результаты лечения. В последние годы время от постановки диагноза до операции сократилось до 2,5–3 недель, а медиана продолжительности пребывания в стационаре после операции составила 8 дней (диапазон от 4 до 14 дней).

Ранее во многих исследованиях сообщалось, что карциноидные опухоли легких, вызывающие синдром Кушинга, имеют более высокую частоту поражения лимфатических узлов и более частые рецидивы. В связи с этим считалось, что они представляют собой агрессивный вариант карциноидной опухоли и требуют более радикального хирургического лечения.

Согласно результатам исследования Seastedt КР. и соавт. [14] 68 оперированных пациентов

с АКТГ-продуцирующим карциноидом легкого, показатели безрецидивной выживаемости не зависят от хирургического подхода, степени резекции легкого (при условии R0) и от того, оценивали ли лимфатические узлы во время операции. Поскольку в большинстве случаев размеры карциноидной опухоли не превышали 1,5 см, максимально щадящая резекция легких может представлять собой высокоэффективный метод лечения. В настоящее время нет убедительных доказательств в поддержку системной радикальной лимфодиссекции при обычных типичных карциноидах, а в случаях с эктопической продукцией АКТГ лимфаденэктомия необходима в связи с более высокой степенью пораженности лимфоузлов.

Как правило, рецидив опухоли происходит примерно в 10% случаев. В среднем 5-летняя выживаемость у пациентов, перенесших оперативное лечение с гормонально активным карциноидом составляет 73%, в группе без гормональной активности – в среднем 79% [14]. Полученные нами результаты в целом согласуются с мировыми данными. В нашем исследовании показатели 5-летней выживаемости составили 78%.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с бронхолегочными карциноидами изучены в работе Gao С. и соавт. [15], включившей 42 пациентов из них 22 пациента (52,4%) – с АКТГ-эктопированным синдромом. Средний возраст больных на момент операции составлял 45 лет [33; 60]. Типичные карциноиды легкого встречались чаще, чем атипичные (24 против 18 пациентов соответственно). Наиболее часто выполнялась лобэктомия (n=34), систематическая медиастинальная лимфодиссекция проводилась всем пациентам, при этом поражение лимфатических узлов N1 выявлено у 16 больных (38,1%), N2 – у 26 пациентов (61,9%). Пятилетняя общая выживаемость составила 74,5%, для типичного и атипичного карциноидов – 98% и 94% соответственно. При однофакторном анализе возраст старше 45 лет, индекс Ki-67 выше 4,5% и размер опухоли более 2,4 см ассоциировались с худшим прогнозом. Примечательно, что пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом имели достоверно лучшую выживаемость по результатам однофакторного анализа (отношение рисков (ОР) 0,052 (95% ДИ 0,007–0,399, p=0,004)) и в многофакторной регрессионной модели Кокса (ОР 0,104 (95% ДИ 0,012–0,885, p=0,038)), при этом у больных с АКТГ-эктопированным синдромом возраст установки диагноза, размер опухоли и индекс Ki-67 были достоверно меньше. Вероятно, выраженные клинические

проявления и осложнения гиперкортицизма такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкотравматичные переломы, гипокалиемия, мышечная слабость, изменение внешности, позволили своевременно, до прогрессирования опухолевого процесса, диагностировать заболевание.

На сегодняшний день в зарубежной литературе наибольший опыт хирургического лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом и НЭО бронхолегочной локализации представлен в исследовании Seastedt КР. и соавт. [14], объединившем результаты лечения и последующего наблюдения 68 пациентов (29 мужчин, 39 женщин), перенесших оперативное вмешательство в период с 1982 по 2020 г. Средний возраст больных составил 41 год, средний период наблюдения – 16 месяцев, максимальный – 341 месяц. Период от диагностики заболевания до проведения хирургического лечения в среднем составлял 2 месяца (от 1 до 144 месяцев), а медиана продолжительности пребывания в стационаре после операции – 10 дней (от 4 до 52 дней). В структуре оперативных вмешательств преобладала лобэктомия, выполненная 48 больным (70,6%). Значительно реже выполнялись клиновидная резекция (n=16 (23,5%)) и сегментэктомия (n=3 (4,4%)). Осложнения после операции зарегистрированы в 19,1% случаев (n=13), 1 пациент умер на 8-е сутки после хирургического вмешательства. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 73,4% (95% ДИ 48,7–87,6%), 10-летней – 55,1% (95% ДИ 26,3–76,5%), однако не наблюдалось статистически значимых различий для типичных (n=57) и атипичных (n=11) карциноидов. Кроме того, ни размер опухоли, ни стадия опухолевого процесса по классификации TNM, ни состояние лимфоузлов (как медиастинальных, так и внутригрудных), ни хирургический доступ не оказывали влияние на показатели безрецидивной выживаемости, как и не было статистически значимых различий в данных показателях в зависимости от того, выполнялась ли систематическая лимфодиссекция. Рецидивы наблюдались в 11 из 68 случаев (16,2%), при этом среднее время до рецидива заболевания составило 76 месяцев с медианой 55 месяцев (от 18 до 152 месяцев).

Таким образом, возникает хирургическая дилемма. С одной стороны, необходимо хирургическое расширенное радикальное лечение АКТГ-продуцирующего карциноида, с другой стороны, при длительно текущем гиперкортицизме и наличии выраженных изменений органов и систем даже минимальное хирургическое вмешательство может вызвать

ряд необратимых последствий. Однако, в отличие от вышеупомянутого исследования [14], где ранние послеоперационные осложнения возникли у 13 пациентов (19,1%), из которых один умер (1,5%), в нашем наблюдении 71 оперированного пациента осложнений в послеоперационном периоде не зарегистрировано. Результаты 3-летней и 5-летней выживаемости существенно не отличались. На наш взгляд, необходим разумный компромисс в выборе объема хирургического вмешательства после оценки степени тяжести состояния пациента. Ранее нами была разработана балльная шкала оценки тяжести состояния пациента перед операцией с рекомендацией выбора на основании количества баллов определенного объема хирургического вмешательства.

Мировой опыт хирургического лечения пациентов с НЭО бронхолегочной локализации, продуцирующими АКТГ, представлен в табл. 4. Как видно из таблицы, средний размер образования в легком составляет около 1,0 см, а наиболее частым гистологическим вариантом является типичный карциноид. С учетом риска метастазирования НЭО в лимфатические узлы и персистенции/рецидива заболевания, необходимо длительное динамическое наблюдение пациентов с контролем лабораторных параметров, включая определение специфичных маркеров НЭО, и выполнение инструментальных исследований для раннего выявления рецидива заболевания.

Согласно полученным данным и материалам мирового опыта хирургического лечения АКТГ-продуцирующих карциноидов, при атипичном карциноиде хирургический подход несколько иной, чем при типичном. Идеалом является знание морфологической верификации

накануне операции посредством пункционной биопсии опухоли. Показания к пункционной биопсии определяют на основании размеров опухоли, ее локализации, безопасности процедуры. По причине рентгенологических особенностей гормонально активных карциноидов только в 10-25% случаев возможна их пункционная биопсия. К сожалению, срочное интраоперационное гистологическое исследование не позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать карциноид. Вероятно, будут разработаны другие дооперационные признаки типичного или атипичного гормонально активного карциноида.

Выводы

1. При хирургическом лечении пациентов с АКТГ-продуцирующим бронхолегочным карциноидом необходимо руководствоваться шкалой оценки тяжести состояния, данными лучевой диагностики, дооперационной возможной верификацией с целью выбора адекватного объема хирургического вмешательства.

2. Тяжесть заболевания при гормонально активном карциноиде не зависит от его вида (типичный, атипичный), а также от его размера. Необходимо разработать методику получения дооперационных достоверных данных типирования карциноида легкого.

3. Показатели 3 и 5-летней выживаемости собственного опыта хирургического лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими карциноидами не отличаются от показателей хирургического лечения в других мировых клиниках. Преимуществом является отсутствие послеоперационных осложнений.

4. Диагностика и хирургическое лечение

Таблица 3

Сравнение серий наблюдений пациентов, прооперированных по поводу карциноидной опухоли бронхолегочной локализации с эктопической продукцией АКТГ

Характеристики	Пикунов МЮ и соавт. 2023	Seastedt КР и соавт. 2021 [14]	Boddaert G и соавт. 2012 [16]	Deb SJ и соавт. 2005 [17]	Shrager JB и соавт. 1997 [18]
Количество пациентов	71	68	14	23	7
Средний возраст пациентов	(21 – 76)	43 (17–80)	40 (16–63)	39 (14–71)	39 (20–74)
Средний период до операции, мес	7,5	13 (1–144)	33 (3–136)	17 (1–228)	24 (6–84)
Лобэктомия/Пулumonэктомия	25 (35,2%)	48 (70,6%)	12 (85,7%)	18 (78,3%)	3 (42,9%)
Сегментэктомия	19 (26,8%)	3 (4,4%)	1 (7,1%)	4 (17,4%)	1 (14,3%)
Клиновидная резекция	27 (38,0%)	16 (23,5%)	1 (7,1%)	1 (4,3%)	3 (42,9%)
Лимфодиссекция	31 (43,6%)	59 (86,8%)	14 (100%)	19 (82,6%)	4 (57,1%)
Осложнения после операции	0	13 (19,1%)	2 (14,3%)	6 (26,1%)	0
Летальный исход после операции	0	1 (1,5%)	0	0	0
Средняя длительность пребывания в стационаре, дней	7	10 (4–52)	10 (6–22)	8 (4–28)	Нет данных
Средний период наблюдения, мес	60	53 (1–341)	59 (3–174)	78 (1–432)	59 (9–180)

больных с проявлениями эндогенного гиперкортицизма являются успешными благодаря командной работе специалистов различных медицинских специальностей. Регулярное динамическое наблюдение оперированных пациентов позволяет на ранних стадиях выявить возможные рецидивы заболевания и своевременно продолжить лечение, что улучшает прогноз и выживаемость.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты. Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, выписка из протокола № 144-22 от 18.02.2022, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола № 2 от 20.02.2013, № 12 от 29.06.2022.

При описании клинических случаев указывается информация о согласии пациентов. Согласие

Пациентка дала согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере ее заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пикунов МЮ, Добрева ЕА, Кузнецов НС, Латкина НВ. Нейроэндокринные АКТГ-продуцирующие опухоли легких. *Онкология. Журн им ПА Герцена*. 2014;3(2):54-58.
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):913-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
3. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015 Apr 17;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336. eCollection 2015.
4. Голоунина ОО, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Марова ЕИ, Пикунов МЮ, Хандаева ПМ, Арапова СД, Дзеранова ЛК, Кузнецов НС, Фадеев ВВ, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. *Терапевт Арх*. 2021;93(10):1171-78. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201102
5. Голоунина ОО, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Пикунов МЮ, Маркович АА, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Кузнецов НС, Фадеев ВВ, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Прединдикторы выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(6):30-42. doi: 10.14341/probl13144
6. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, Rajaratnam S, Thomas N. Ectopic cushing syndrome: a 10-year experience from a tertiary care center in southern India. *Endocr Pract*. 2017 Aug;23(8):907-14. doi: 10.4158/EP161677. OR
7. Пикунов МЮ, Кузнецов НС, Латкина НВ, Добрева ЕА, Ремизов ОВ. АКТГ-продуцирующие опухоли бронхолегочной локализации. *Хирургия. Журн им НИ Пирогова*. 2014;(5):21-27.
8. Пикунов МЮ, Печетов АА, Голоунина ОО, Бурякина СА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ. Особенности подготовки и хирургических аспектов лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями легких. *Эндокринная Хирургия*. 2021;15(2):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12721>
9. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frangos V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):371-77. doi: 10.1210/jc.2005-1542
10. Shah S, Gosain R, Groman A, Gosain R, Dasari A, Halfdanarson TR, Mukherjee S. Incidence and Survival Outcomes in Patients with Lung Neuroendocrine Neoplasms in the United States. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 7;13(8):1753. doi: 10.3390/cancers13081753
11. Голоунина ОО, Слэшук КЮ, Хайриева АВ, Тарбаева НВ, Дегтярев МВ, Белая ЖЕ. Лучевая и радионуклидная визуализация в диагностике АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей. *Мед Радиология и Радиационная Безопасность*. 2022;67(4):80-88. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88
12. Бурякина СА, Кармазановский ГГ, Пикунов МЮ, Волеводз НН, Пикунов МЮ, Тарбаева НВ, Ковалевич ЛД. КТ-признаки нейроэндокринных опухолей легких и их взаимосвязь с АКТГ-эктопическим синдромом. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2018;8(4):56-72. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-56-72
13. Белая ЖЕ, Голоунина ОО, Ситкин ИИ, и др. Диагностические возможности двустороннего селективного забора крови из нижних каменистых синусов в различных модификациях и методов лучевой и радионуклидной визуализации в диагностике и дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(6):4-16. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13299>
14. Seastedt KP, Alyateem GA, Pittala K, Steinberg SM, Schrupp DS, Nieman LK, Hoang CD. Characterization of Outcomes by Surgical Management of Lung Neuroendocrine Tumors Associated With Cushing Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2124739.

doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24739

15. Gao C, Zhang J, Wang Y, Huang C, Zhang Y, Chen Y, Li S. Patients with ectopic ACTH syndrome might have a better prognosis in bronchopulmonary carcinoids with lymph node metastasis received radical surgery: a single-centre retrospective study in the last 22 years in China. *BMC Surg.* 2022 Nov 8;22(1):383. doi: 10.1186/s12893-022-01831-5
16. Boddaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, Cazes A, Bertagna X, Riquet M. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thorac Surg.* 2012 Dec;94(6):1823-29. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.022
17. Deb SJ, Nichols FC, Allen MS, Deschamps C, Cassivi SD, Pairolero PC. Pulmonary carcinoid tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not? *Ann Thorac Surg.* 2005 Apr;79(4):1132-36; discussion 1132-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.021
18. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. Shrager JB, Wright CD, Wain JC, Torchiana DF, Grillo HC, Mathisen DJ. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Sep;114(3):367-75. doi: 10.1016/S0022-5223(97)70182-X

REFERENCES

1. Pikunov MYu, Dobrova EA, Kuznetsov NS, Latkina NV. ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *Oncology. Journal named after PA. Herzen.* 2014;3(2):54-58 (In Russ.).
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386(9996): 913–927. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
3. Feelders R, Sharma S, Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP* 2015: 281. doi: 10.2147/CLEP.S44336.
4. Golounina OO, Belaia ZhE, Rozhinskaia IJa, Marova EI, Pikunov MIu, Khandaeva PM, Arapova SD, Dzeranova LK, Kuznetsov NS, Fadeev VV, Mel'nichenko GA, Dedov II. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Therapeutic Archive.* 2021;93(10):1171–78. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201102. (In Russ.)
5. Golounina OO, Belaia ZhE, Rozhinskaia IJa, Pikunov MIu, Markovich AA, Dzeranova LK, Marova EI, Kuznetsov NS, Fadeev VV, Mel'nichenko GA, Dedov II. Survival predictors in patients with ectopic ACTH-syndrome. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):30–42. doi: 10.14341/probl13144. (In Russ)
6. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, Rajaratnam S, Thomas N. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Southern India. *Endocr Pract.* 2017; 23(8): 907–14. doi: 10.4158/EP161677. OR.
7. Pikunov MIu, Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobrova EA, Remizov OV. AKTG-produtsiruiushchie opukholi bronkholegochnoi lokalizatsii. *Khirurgiia. Zhurn im NI Pirogova.* 2014;(5):21-27. (In Russ.)
8. Pikunov MY, Pechetov AA, Golounina OO. Features of preparation and surgical aspects of treatment

- of patients with ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *Endocrine Surgery.* 2021;15(2):4-12. (In Russ.). doi: https://doi.org/10.14341/serg12721.
9. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(2): 371–377. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
10. Shah S, Gosain R, Groman A, Gosain R, Dasari A, Halfdanarson TR, Mukherjee S. Incidence and Survival Outcomes in Patients with Lung Neuroendocrine Neoplasms in the United States. *Cancers.* 2021; 13(8): 1753. doi: 10.3390/cancers13081753.
11. Golounina OO, Slashchuk KYu, Khairieva AV, Tarbaeva NV, Degtyarev MV, Belaya ZhE. X-ray and radionuclide imaging in the diagnosis of ACTH-producing neuroendocrine tumors. *Med Radiology and Radiation Safety* 2022; 67(4): 80–88. (In Russ)]. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88.
12. Buryakina SA, Karmazanovsky GG, Volevodz NN, Pikunov MYu, Tarbaeva NV, Kovalevich LD. MSCT signs of neuroendocrine tumors of the lung and their relationship with ACTH-ectopic syndrome. *REJR* 2018; 8(4):56-72. doi: 10.21569/2222- 7415-2018-8-4-56-72(In Russ.)
13. Belaya ZE, Golounina OO, Sitkin II, Rozhinskaya LY, Degtyarev MV, Trukhina DA, Lapshina AM, Bondarenko EV, Mamedova EO, Przhilyakovskaya EG, Vaks VV, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Dedov II. Diagnostic value of bilateral inferior petrosal sinus sampling in various modifications and methods of radiation and radionuclide imaging in the diagnosis and differential diagnosis of ACTH-dependent endogenous hypercortisolism. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(6):4-16. (In Russ.)
14. Seastedt KP, Alyateem GA, Pittala K, Steinberg SM, Schrupp DS, Nieman LK, Hoang CD. Characterization of Outcomes by Surgical Management of Lung Neuroendocrine Tumors Associated With Cushing Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(9): e2124739. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24739.
15. Gao C, Zhang J, Wang Y, Huang C, Zhang Y, Chen Y, Li S. Patients with ectopic ACTH syndrome might have a better prognosis in bronchopulmonary carcinoids with lymph node metastasis received radical surgery: a single-centre retrospective study in the last 22 years in China. *BMC Surg.* 2022; 22(1): 383. doi: 10.1186/s12893-022-01831-5.
16. Boddaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, Cazes A, Bertagna X, Riquet M. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(6):1823–29. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.022.
17. Deb SJ, Nichols FC, Allen MS, Deschamps C, Cassivi SD, Pairolero PC. Pulmonary Carcinoid Tumors With Cushing's Syndrome: An Aggressive Variant or Not? *Annals of Thoracic Surgery* 2005; 79(4): 1132–1136. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.021.
18. Shrager JB, Wright CD, Wain JC, Torchiana DF, Grillo HC, Mathisen DJ. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with cushing's syndrome: A more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114(3): 367–375. doi: 10.1016/S0022-5223(97)70182-X

Адрес для корреспонденции

115093, Москва, Российская Федерация,
ул. Большая Серпуховская, 27,
Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневого»,
e-mail: pikunov@ixv.ru,
Пикунев Михаил Юрьевич

Сведения об авторах

Пикунев Михаил Юрьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0003-0559-4461>;

Печетов Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-1823-4396>;

Голоунина Ольга Олеговна, клинический ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>;

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н., руководитель группы биобанкинга ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, профессор кафедры эндокринологии института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Информация о статье

*Поступила 15 января 2024 г.
Принята в печать 25 марта 2024 г.
Доступна на сайте 5 апреля 2024 г.*

Address for correspondence

115093, Moscow, Russian Federation,
Bolshaya Serpukhovskaya, st. 27,
National Medical
Surgery Research Center,
Named after A.V. Vishnevsky,
e-mail: pikunov@ixv.ru,
Pikunov Mikhail Y.

Information about the authors

Mikhail Yuryevich P., PhD, leading researcher at the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Surgery named after. A.V. Vishnevsky of the Russian Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0003-0559-4461>

Pechetov Alexey A., PhD, Head of the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Surgery named after. A.V. Vishnevsky of the Russian Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-1823-4396>

Golounina Olga O., Clinical Resident of the State Scientific Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Endocrinology» of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>

Bondarenko Ekaterina V., PhD, Head of the Biobanking Group of the State Research Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Endocrinology» of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>

Belaya Zhanna E., MD, Head of the Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Professor of the Department of Endocrinology of the Institute of Higher and Additional Professional Education of the State Scientific Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Endocrinology» of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Article history

*Arrived: 15 January 2024
Accepted for publication: 25 March 2024
Available online: 5 April 2024*