

На правах рукописи

Воронкова Ия Александровна

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ НЕГИПОФИЗАРНОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ АКТГ: КЛИНИЧЕСКИЕ,
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ**

14.01.02 – эндокринология

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН и РАМН, профессор, доктор медицинских наук Дедов Иван Иванович)

Научные руководители:

Марова Евгения Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

Гуревич Лариса Евсеевна

доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Астафьева Людмила Игоревна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник 8 нейрохирургического отделения ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН

Делекторская Вера Владимировна

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » _____ 2014 года в часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « » _____ 2013 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Суркова Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Термин «Нейроэндокринные опухоли» (НЭО) объединяет гетерогенную группу новообразований из клеток нейроэндокринной системы.

Нейроэндокринные опухоли являются редкими заболеваниями, однако в последнее время во всем мире отмечено значительное увеличение количества пациентов с этой патологией (в 1973 - 1,09 случая на 100000 населения, а в 2004 уже 5, 25 на 100000) (Yao James C., 2008). Особое место в этой группе новообразований занимают «функционирующие» НЭО, проявляющиеся яркой клинической симптоматикой, которая обусловлена повышенной продукцией того или иного гормона.

Данная работа посвящена проблеме НЭО, сопровождающихся клиникой гиперкортицизма, связанной с избыточной секрецией клетками опухоли адренокортикотропного гормона (АКТГ), про-АКТГ или кортикотропинрелизинг гормона (КРГ). Данная патология очень редка – всего 4-12 случаев на 10 млн. населения (Марова Е.И., 2002; Бритвин Т.А., 2003; Kola Vlerina, 2008). Тяжесть состояния пациентов, обусловленная широким спектром действия на различные органы и системы избытка кортизола, вырабатываемого под действием усиленной стимуляции коркового слоя надпочечника пептидами, секретлируемыми клетками НЭО, зачастую вводит в заблуждение специалистов. Средний срок от первого обращения до верификации АКТГ-эктопического синдрома (АКТГ-ЭС) составляет 5-7 лет. Но и после постановки диагноза и установления первичного очага локализации НЭО, продуцирующей АКТГ, возникает множество вопросов по ведению данных пациентов.

В настоящее время в диагностике и лечении пациентов с АКТГ-секретирующими НЭО участвуют врачи многих специальностей, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к изучению этой проблемы.

Учитывая все сказанное, изучение всех клинических и морфологических аспектов данной патологии является необходимым условием для выработки алгоритма своевременной диагностики и успешного ведения пациентов с НЭО внегипофизарной локализации, продуцирующих АКТГ.

Цель исследования

Изучить клинические, морфологические, иммунофенотипические особенности АКТГ-продуцирующих НЭО внегипофизарного происхождения, определить критерии оценки злокачественного потенциала и прогноза

данных опухолей и разработать тактику послеоперационного ведения пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и лабораторные характеристики больных с АКТГ-эктопированным синдромом.

2. Проанализировать морфологические особенности НЭО с АКТГ-эктопированным синдромом.

3. С помощью иммуногистохимического метода исследовать экспрессию общих нейроэндокринных маркеров: хромогранина А (ХрА) (маркер специфических эндокринных гранул), синаптофизина (маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами), CD 56 (мембранный гликопротеид нейроадгезии).

4. Установить характер гормональной активности АКТГ-продуцирующих НЭО с помощью антител к следующим гормонам: адренокортикотропному (АКТГ), кортикотропинрелизинг гормону (КРГ), пролактину (ПРЛ), соматотропному (СТГ), лютеинизирующему (ЛГ) и фолликулстимулирующему (ФСГ), паратиреоидному гормону (ПТГ) и кальцитонину.

5. Изучить особенности иммунофенотипа НЭО с АКТГ-ЭС, которые характеризуют злокачественный потенциал этих опухолей (пролиферативную активность опухолевых клеток - индекс метки Ki-67, экспрессию цитокератина-19 – белка входящего в состав промежуточных микрофиламентов цитоскелета) и выработать на этом основании критерии прогноза клинического течения АКТГ-ЭС.

6. Изучить особенности экспрессии рецепторов к соматостатину (РССТ) в АКТГ-продуцирующих НЭО.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили истории болезней 47 пациентов с АКТГ-ЭС, наблюдавшихся в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН и РАМН, профессор, доктор медицинских наук Дедов Иван Иванович) в период с 2000 по 2012 годы.

Обследование данных больных проводилось на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав.отдел. – д.м.н., проф. Рожинская Л.Я.). Хирургическое удаление НЭО, продуцирующей АКТГ, было выполнено 40 пациентам, с последующим морфологическим исследованием удаленной ткани.

Период наблюдения пациентов после хирургического вмешательства составил от 1 года до 11 лет.

Гормональное обследование и проведение стимуляционных тестов.

Исследования гормонов в крови и в суточной моче проведены в гормональной лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (руководитель д.м.н., профессор Гончаров Н.П.). Определение уровня калия крови выполнено в биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (руководитель Ильин А.В.) на аппарате Architectplus.

С целью подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма был исследован суточный ритм секреции АКТГ в цельной крови с EDTA и кортизола в сыворотке крови в 8.00 и 23.00 часа на иммунохемилюминесцентном анализаторе Vitros 3600. Избыточными уровнями АКТГ считали выше 66,0 пг/мл в 8.00 и 30,0 пг/мл в 23.00 часа, кортизола – выше 626,0 нмоль/л в 8.00 и 270 нмоль/л в 23.00 часа.

Определение уровня свободного кортизола в слюне и моче производилось на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas E601 ("ROCHE"). В пользу гиперкортицизма свидетельствовал уровень кортизола в слюне вечером более 9,4 нмоль/л. Избыточным уровнем свободного кортизола в моче считали уровень, превышающий 413 нмоль/сутки. Определение уровней тропных гормонов гипофиза и других биологически активных веществ проводилось на аппарате Vitros 3600.

Малую пробу с дексаметазоном выполняли для подтверждения эндогенного гиперкортицизма. Далее проводили дифференциальную диагностику АКТГ-ЭС и болезни Иценко-Кушинга. С этой целью выполняли большую пробу с дексаметазоном, периферический тест с десмопрессином (11 пациентов) и селективный забор крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином и оценкой градиента пролактина (21 случай).

Визуализационные методы исследования

Определение локализации АКТГ-секретирующих опухолей проходило в отделе лучевой диагностики ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (руководитель д.м.н. Ремизов О.В.). Пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки и/или органов брюшной полости с контрастированием.

Хирургическое лечение

Пациентам с АКТГ-эктопическими НЭО легких производили лобэктомия или резекцию доли, в которой находилось новообразование, в хирургическом торакальном отделении Национального Медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (руководитель д.м.н., профессор

Аблицов А.Ю.). Пациентке с НЭО левого надпочечника (феохромоцитомы) выполнили адреналэктомию, пациенткам с НЭО, локализовавшимися в желудочно-кишечном тракте, провели гемиколэктомии, больным с опухолями тимуса – удаление новообразований переднего средостения в отделении эндокринной хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав.отдел.д.м.н., профессор Кузнецов Н.С.) и на базе отделения торакальной онкологии торакоабдоминального отдела Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина (руководитель д.м.н., проф. Полоцкий Б.Е.).

Морфологическое исследование.

Морфологические исследования проведены в отделении патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (зав.отдел. Молчков Р.В.) и на базе отделения патологической анатомии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского» (рук. отд. д.м.н., проф. Казанцева И.А.). Морфологический анализ операционного материала включал гистологический и иммуногистохимический методы исследования.

Операционный материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике.

Серийные срезы толщиной 3-5 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфологическая верификация диагноза НЭО легких и бронхов, вилочковой железы проведена в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ 2004 г., желудочно-кишечного тракта в соответствии с классификацией ВОЗ 2010г.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнили на операционном материале 40 пациентов. Характеристика использованных антител приведена в таблице 1. Использовались антитела к общим нейроэндокринным маркерам (хромагранину А, CD56, синаптофизину), к тропным гомонам гипофиза (АКТГ, СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ) и гормонам, участвующим в фосфорно-кальциевом обмене (ПТГ и кальцитонину), а также к КРГ (новообразования, экспрессирующие КРГ включены в исследование ретроспективно (Лапшина А.М., 2009)), маркеру ядер пролиферирующих клеток Ki-67, цитокератину-19 и рецепторам к соматостатину (PCST 1-5).

Таблица 1. Характеристика антител

<i>Антитело</i>	<i>Характеристика</i>	<i>Фирма производитель</i>	<i>Разведение</i>	<i>Положительный контроль</i>
<i>АКТГ</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>NovoCastra</i>	<i>1:200</i>	<i>Гипофиз</i>
<i>КРГ</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>ABD serotec</i>	<i>1:100</i>	<i>Гипофиз</i>
<i>ПРЛ</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:300</i>	<i>Гипофиз</i>
<i>СТГ</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:400</i>	<i>Гипофиз</i>
<i>ЛГ</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:50</i>	<i>Гипофиз</i>
<i>ФСГ</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:50</i>	<i>Гипофиз</i>
<i>Кальцитонин</i>	<i>Мышиное/поликлональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:5000</i>	<i>Медулярный рак щитовидной железы</i>
<i>ПТГ</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Novo Castra</i>	<i>1:200</i>	<i>Аденома околощитовидной железы</i>
<i>Ki-67</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:100</i>	<i>Лимфатический узел</i>
<i>Синаптофизин</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:20</i>	<i>Мозговой слой надпочечника</i>
<i>Хр А</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:100</i>	<i>Мозговой слой надпочечника</i>
<i>Цитокератин-19</i>	<i>Мышиное/моноклональное</i>	<i>Dako</i>	<i>1:50</i>	<i>Бронхиальный эпителий</i>
<i>РССТ1</i>	<i>Кроличье/поликлональное</i>	<i>Gramsch laboratories</i>	<i>1:5000</i>	<i>Островковые клетки поджелудочной железы</i>
<i>РССТ2</i>	<i>Кроличье/моноклональное</i>	<i>Epitomics</i>	<i>1:200</i>	<i>Островковые клетки поджелудочной железы</i>
<i>РССТ3</i>	<i>Кроличье/поликлональное</i>	<i>Novus biological</i>	<i>1:4000</i>	<i>Островковые клетки поджелудочной железы</i>
<i>РССТ4</i>	<i>Кроличье/поликлональное</i>	<i>Gramsch laboratories</i>	<i>1:1000</i>	<i>Островковые клетки поджелудочной железы</i>
<i>РССТ5</i>	<i>Кроличье/моноклональное</i>	<i>Epitomics</i>	<i>1:200</i>	<i>Островковые клетки поджелудочной железы</i>

Оценка экспрессии маркеров.

Экспрессия цитоплазматических маркеров ХрА, Синаптофизина, АКТГ, КРГ, СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, кальцитонина, ЦК 19, мембранного маркера CD56 проводилась полуколичественным методом: 1«+» окрашивание единичных клеток (менее 30% клеток опухоли), 2«+» - 30-60% клеток опухоли, 3«+» - 60-90% , 4 «+» - более 90% клеток НЭО.

Индекс метки Ki-67 (для оценки пролиферативной активности клеток) рассчитывался по формуле: среднее число меченых ядер на 100 опухолевых клеток, которое вычисляется при просчете 2000 клеток опухоли, с обязательным учетом участков максимальной экспрессии маркера («горячих точек»).

Оценка экспрессии рецепторов к соматостатину в опухолевых клетках проводилась по шкале, предложенной Marco Volante и соавт.: 0 баллов - отсутствие экспрессии, 1 балл - только цитоплазматическое окрашивание, 2

балла - полное или частичное окрашивание мембраны до 50% опухолевых клеток, независимо от наличия цитоплазматического и 3 балла - полное мембранное окрашивание более 50% опухолевых клеток, независимо от наличия цитоплазматического. Положительной следует считать только экспрессию с интенсивностью 2 и 3 балла.(Marco Volante,2007).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы Microsoft Office Excel 2003, STATISTICA for Windows v.6.0. и статистической программы R. Описание количественных данных представлено в виде среднего (M) и стандартного отклонения (S), медианы (Me), моды (Mo) и квартилей (25 и 75 процентиля, Q25-75). Представление качественных признаков выполнено в виде долей. Сравнительный анализ двух независимых групп проведен по количественному признаку с помощью критерия Манна-Уитни, по качественному признаку – с использованием двустороннего точного критерия Фишера, нескольких групп с помощью H-критерия Крускала-Уоллиса. Взаимосвязь изученных признаков определена с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Прогнозирование рисков выполнено с помощью регрессии Кокса.

Научная новизна

Впервые выполнена комплексная клиническо-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика нейроэндокринных опухолей, продуцирующих АКТГ. Получены данные о наиболее информативных маркерах для прогнозирования клинического течения АКТГ-секретирующих нейроэндокринных опухолей.

Практическая значимость

В работе показаны наиболее чувствительные фармакологические тесты для диагностики АКТГ-ЭС. Выявлено, что часть НЭО с АКТГ-ЭС являются мультигормональными и способны продуцировать сразу несколько гормонов. Исследован статус экспрессии рецепторов к соматостатину 1-5 подтипа в НЭО, продуцирующих АКТГ, что дает возможность рассмотрения вопроса о применении биотерапии для лечения данной группы пациентов. Определены морфологические критерии оценки экспрессии рецепторов соматостатина при проведении иммуногистохимического исследования НЭО, секретирующих АКТГ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. АКТГ-ЭС - заболевание возникающее у лиц наиболее трудоспособного возраста, протекающее как с нарастанием симптомов гиперкортицизма, так и в ряде случаев циклически, а в

некоторых случаях сочетающееся с клиникой карциноидного синдрома.

2. НЭО с эктопической секрецией АКТГ и/или КРГ переменны по локализации, морфологическим особенностям, характеристикам их иммунофенотипа и гормональной продукции, а часть из них обладает способностью к мультигормональной активности.
3. НЭО с АКТГ-ЭС в трети случаев дают метастазы как региональные, так и отдаленные.
4. Факторами неблагоприятного прогноза АКТГ-ЭС являются высокий индекс пролиферации Ki-67 и локализация первичного очага в тимусе.
5. Наличие рецепторов к соматостатину в НЭО, секретирующих АКТГ, дает возможность рассмотрения вопроса о применении биотерапии для лечения данной группы пациентов.

Апробация работы и публикации

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ 21 ноября 2013 года (протокол №10).

Результаты исследования доложены на Конгрессе Европейской Нейроэндокринологической Ассоциации (2010 г., Германия, Берлин), на 9 ежегодной Европейской конференции посвященной НЭО (Дания, Копенгаген, 2012), на 25 Европейском Конгрессе патологов (Португалия, Лиссабон, 2013).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций и 1 в зарубежном научном издании. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения нейроэндокринологии и остеопатий и отделения патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах, иллюстрирована 13 таблицами и 34 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, 6 основных глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 20 отечественных и 116 зарубежных источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

Клинические проявления АКТГ-ЭС

В исследование было включено 47 пациентов с АКТГ-ЭС, из них 29 женщин и 18 мужчин (соотношение м/ж = 1/1,6). Заболевание возникало у лиц наиболее трудоспособного возраста, средний возраст женщин составил $43 \pm 14,1$ (M \pm S) лет, мужчин $37 \pm 17,2$ (M \pm S) лет. Чаще болели женщины и мужчины репродуктивного возраста (для женщин Мо 31 год, а для мужчин 22 года).

Длительность заболевания с момента появления первых признаков до постановки диагноза составила от 3 месяцев до 15 лет (Ме 24 мес., Мо 12 мес.). А от постановки диагноза до определения первичного очага гиперсекреции АКТГ максимум проходило 4 года.

В клинической картине пациентов с АКТГ-ЭС преобладали симптомы гиперкортицизма: артериальная гипертензия (93,75%), мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей (81,25%), гиперпигментация (79%), увеличение веса (77%), остеопения и остеопороз (66%), стрии (62,5%), сахарный диабет (60,4%), аменорея у женщин (58,6%), гипокалиемия (52%), нарушение иммунитета (45,8%), переломы (45%).

Клиника карциноидного синдрома, проявляющаяся приступами дрожи в теле, чувством жара, обильным мочеиспусканием, ночными кошмарами, наблюдалась у 3 пациентов.

Циклическое течение гиперкортицизма было зафиксировано в 3 случаях. Все три случая наблюдались у женщин. В 2 случаях цикличность течения была установлена на основании анализа клинических данных (анамнез был подтвержден фотографиями пациенток, документировано фиксировавших изменения внешности). В одном случае циклическое течение АКТГ-ЭС было подтверждено также лабораторными тестами. Длина циклов гиперкортицизма была различна и варьировала от 2 до 11 месяцев, с промежутками нормальной секреции кортизола от 2 недель до 3 лет.

Лабораторная диагностика

Нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола отмечалось у всех пациентов. При этом в ряде случаев в утренние часы уровни данных гормонов не превышали физиологических показателей. Данное явление отмечено в 6% для кортизола и в 12% АКТГ. В 11 часов вечера у всех пациентов уровни исследуемых гормонов превышали референсные значения (рис.1А и Б).

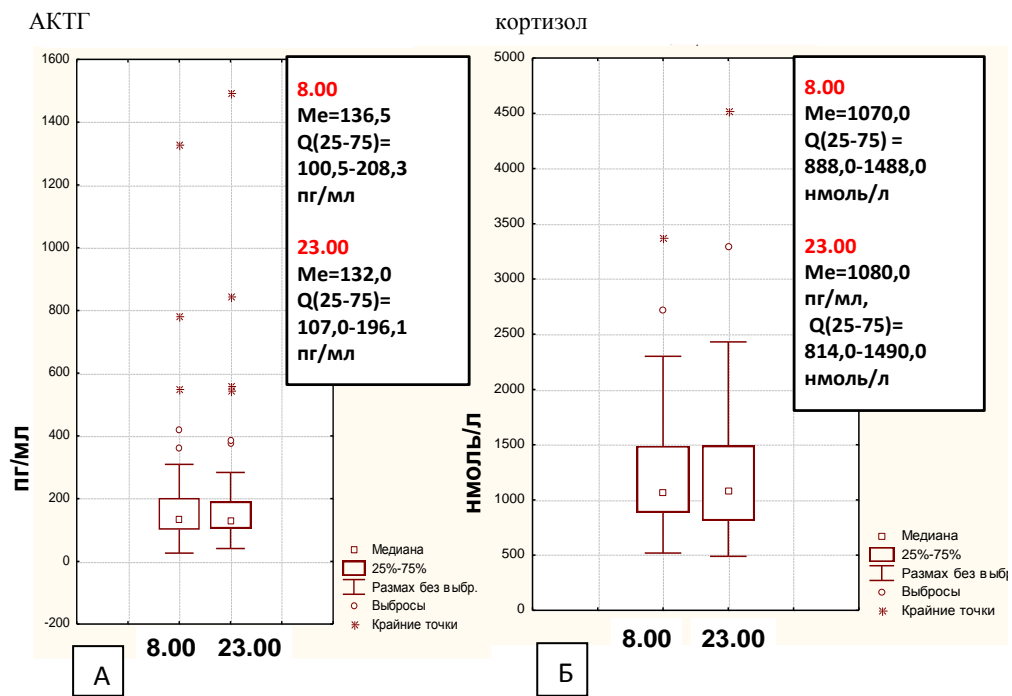


Рисунок 1. Распределение уровней АКТГ в 8.00 и 23.00 у 47 пациентов с АКТГ-ЭС (А). Распределение уровней кортизола в 8.00 и 23.00 у 47 пациентов с АКТГ-ЭС (Б).

Свободный кортизол в суточной моче (38 пациентов) и слюне (11 больных) был повышен у всех пациентов, которым данное исследование проводилось. При этом медиана для свободного кортизола мочи и слюны была в 6 раз выше верхней границы нормы данных показателей (рис. 3А и Б).

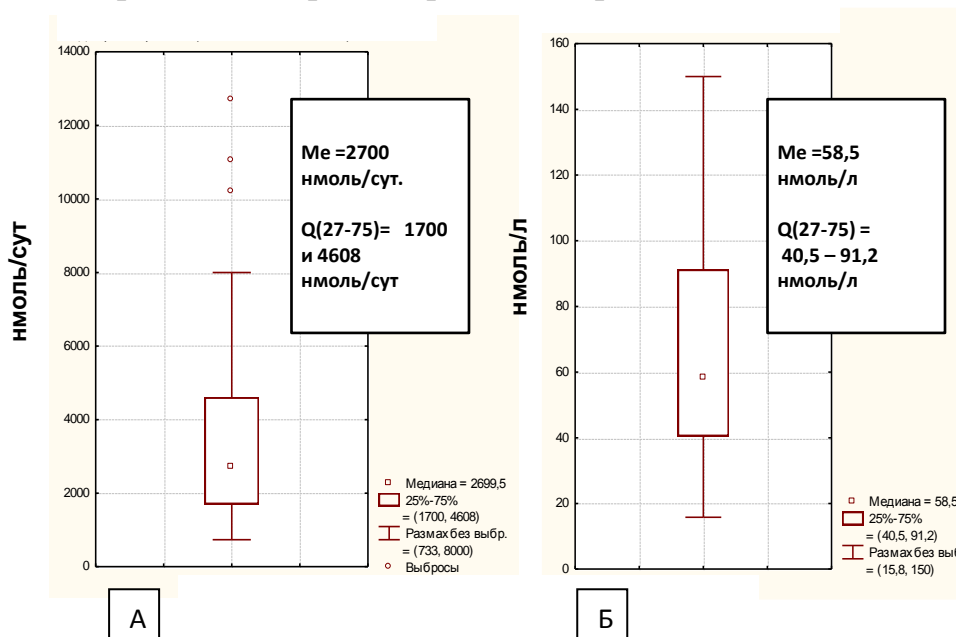


Рисунок 2. Распределение уровней свободного кортизола в суточной моче у 38 пациентов (А) и слюне у 11 больных (Б).

Данные о чувствительности фармакологических диагностических тестов для АКТГ-ЭС, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с данными литературы. Так чувствительность для большой дексаметазоновой пробы в нашем исследовании 81%, в литературных источниках - 71% (Балаболкин М.И., 2008). Для периферического теста с десмопрессином чувствительность составила 91% в данной работе, что точно совпадает с данными Nieman L.K. и соавт. (Nieman L.K., 1993). При селективном заборе крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином и оценкой градиента пролактина мы получили 100% чувствительность, что сочетается с данными Рожинской Л.Я. и соавт. (Рожинская Л.Я., 2011).

Топическая диагностика

Инструментальная диагностика, направленная на выявление очага гиперсекреции АКТГ, включала в себя проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей, позитронно-эмиссионной томографии, октреоскана.

Локализация НЭО с АКТГ-ЭС очень разнообразна. Чаще всего первичный очаг локализовался в правом легком (19 случаев, 39,6%), реже подобные опухоли обнаруживали в левом легком (13 случаев, 27%), тимусе (6 случаев, 13%), поджелудочной железе (2 случая, 4,2%), очень редко в аппендиксе, слепой кишке и левом надпочечнике (по 1 случаю, 2%). У 4 пациентов (8,6%) источник АКТГ-ЭС установить не удалось

Морфологическое исследование

При гистологическом исследовании НЭО легких от 31 пациента, в большинстве случаев, у 20 пациентов (64,5%) были верифицированы типичные карциномы (ТКЛ), в 10 случаях (32,2%) - атипичные карциномы (АТКЛ), в 1 случае (3,3%) мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ).

При гистологическом исследовании 6 НЭО тимуса было выявлено 4 (66,6%) атипичных карцинома (АТКТ) и 2 (33,4%) низко дифференцированные нейроэндокринные карциномы (НД НЭК, крупноклеточный и мелкоклеточный варианты) и ни одного типичного карцинома (ТКТ).

НЭО желудочно-кишечного были представлены 2 опухолями: НЭО аппендикса, G2 (с прорастанием в слепую кишку, жировую клетчатку и метастазами в лимфатические узлы брыжейки), и НЭО слепой кишки (с метастазами в лимфатические узлы брыжейки, инвазией подвздошной кишки, жировой клетчатки, но при Ki-67 равным 0).

В левом надпочечнике была выявлена одна феохромоцитома (ФХЦ) с АКТГ-ЭС, которая была не только источником эктопической секреции АКТГ, но и по данным анализа суточной мочи на метанефрин, норметанефрин, продуцировала адреналин и норадреналин.

Иммуногистохимическое исследование

Иммунофенотип 25 АКТГ-продуцирующих НЭО определяли с помощью ИГХ метода. Исследовали экспрессию в клетках опухолей общих нейроэндокринных маркеров: хромогранина А, синаптофизина, CD56. Во всех случаях отмечалась интенсивная цитоплазматическая экспрессия ХрА и синаптофизина. Мембранная экспрессия CD56 наблюдалась во всех случаях, кроме 4 (16%). Не было обнаружено корреляции между особенностями экспрессии нейроэндокринных маркеров и степенью дифференцировки клеток опухоли, но это можно объяснить целым рядом факторов - малой выборкой исследованных НЭО, особенно их низкодифференцированных вариантов, а также различной локализацией первичного очага.

Иммуногистохимическое исследование 37 НЭО выявило, что причиной гиперпродукции кортизола в 76% случаях являлась секреция опухолью АКТГ, в 8% КРГ, а в 16% АКТГ+КРГ (таблица 2).

Экспрессия АКТГ в большинстве случаев была интенсивной, составив 2,5-4 балла, и лишь в одном случае (феохромоцитома) этот гормон экспрессировался единичными клетками опухоли.

Таблица 2. Экспрессия АКТГ и КРГ в НЭО с АКТГ-ЭС в зависимости от локализации первичного очага и степени дифференцировки опухоли.

НЭО	Экспрессия		
	АКТГ	КРГ	АКТГ+КРГ
	N случаев		
ТКЛ	16		1
АТКЛ	5	2	3
АТКТ	3		1
НД НЭК тимуса крупноклеточная	1		
НД НЭК тимуса мелкоклеточная	1		
НЭО аппендикса, G2	1		
НЭО слепой кишки	1		
ФХЦ	1		
МКРЛ			1

ТКЛ - типичный карциноид легкого; АТКЛ –атипичный карциноид легкого; АТКТ –а типичный карциноид тимуса; ФХЦ – феохромоцитома; НД НЭК – низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома; МКРЛ - мелкоклеточный рак легкого.

С целью определения спектра гормонов, продуцируемых НЭО, было проведено ИГХ исследование с использованием антител к тропным гипофизарным гормонам, ПТГ, кальцитонину и в 1 случае - к серотонину. По результатам исследования стало очевидно, что 76% НЭО могут экспрессировать одновременно несколько гормонов. Экспрессия двух гормонов выявлена в 45,5% случаев, трех гормонов - в 36%, а четырех – в 18,5%. При этом каждый гормон из этой панели, за исключением ПТГ, встречался хотя бы в одной из исследованных опухолей. Чаще всего в НЭО с АКТГ-ЭС наблюдались сочетания АКТГ+СТГ, АКТГ+кальцитонин, АКТГ+СТГ+ПРЛ (таблица 3).

В нашем исследовании была выявлена слабая взаимосвязь между экспрессией в клетках НЭО гормонов ПРЛ и СТГ и повышением их активных форм в крови пациентов ($r_s=0,516$ (для ПРЛ) и $r_s=0,416$ (для СТГ), $p<0,05$).

Определение индекса метки маркера ядер пролиферирующих клеток Ki-67 проводилось в 26 случаях. Для НЭО легких в 13 ТКЛ индекс Ki-67 был низким, варьируя в пределах от 0 до 5% (Me = 1,0%; 0,25-2,5 [Q25-75]), а в 4 АТКЛ он составил 5%, 8,3%, 11% и 16,4%. При этом было выявлено статистически значимое различие между уровнем индекса Ki-67 для типичных и атипичных карциноидов легких (в соответствии с критерием Манна-Уитни, $p=0,004$).

В высокодифференцированных АТКТ индекс пролиферации Ki-67 определяли в 3 случаях: в 2 случаях он был равен 10%, в одном - 15%. В низкодифференцированной крупноклеточной НЭК тимуса индекс Ki-67 был равен 33%, а в мелкоклеточной составил 17,5%, с индексом пролиферации, достигающим 50% в метастазах данного варианта НД НЭК тимуса.

В опухоли аппендикса индекс Ki-67 составил 18,7%, а в опухоли слепой кишки, несмотря на распространенность образования, не поддавался определению и был оценен как 0. В ФХЦ надпочечника индекс Ki-67 был невысоким и равным 4%.

Таблица 3. Ко-экспрессия различных гормонов в 29 НЭО с клиникой гиперкортицизма.

Экспрессия	Маркеры	Гистологические варианты НЭО различных локализаций							
		легкое		тимус			н/п	ЖКТ	
		ТКЛ	АТКЛ	АТКТ	НД НЭК тимуса мелкоклеточная	НД НЭК тимуса крупноклеточная	ФХЦ	НЭО аппендикса, G2-3	НЭО слепой кишки
моногормональная		N случаев							
	АКТГ	3	1	2					
	КРГ		1						
бигормональная									
	АКТГ+КРГ	1							
	АКТГ+СТГ	3	1		1		1		
	АКТГ+кальцитонин	2							
	АКТГ+серотонин								1
полигормональная									
	АКТГ+КРГ+СТГ		2						
	АКТГ+СТГ+ФСГ	1				1			
	АКТГ+СТГ+кальцитонин	2	1						
	АКТГ+СТГ+ПРЛ		1						
	АКТГ+СТГ+ПРЛ+кальцитонин	1						1	
	АКТГ+СТГ+ПРЛ+ЛГ	1							
	КРГ+АКТГ+СТГ+ПРЛ		1						
ТКЛ - типичный карциноид легкого; АТКЛ – атипичный карциноид легкого; АТКТ – атипичный карциноид тимуса; ФХЦ–феохромоцитома; НД НЭК – низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома; н/п - надпочечник									

Для оценки рецепторного статуса 24 пациентам было выполнено ИГХ исследование с антителами (АТ) к рецепторам соматостатина 1-5 подтипов. ИГХ реакция с АТ к РССТ считалась положительной лишь при наличии мембранного окрашивания (2 и 3 балла). В ходе данного этапа исследования было выявлено, что в половине случаев (54%) нейроэндокринные опухоли, продуцирующие АКТГ, способны экспрессировать рецепторы к соматостатину различных подтипов. Как видно из *таблицы 4*, в НЭО легких преобладали РССТ2 (55%), реже встречались РССТ 3 и 5 подтипов. В АТКТ с равной частотой (33%) были выявлены РССТ 2 и 5 подтипов. В мелкоклеточной НД НЭК отсутствовали РССТ, а в крупноклеточной наблюдалась экспрессия РССТ2. В НЭО слепой кишки наблюдалась экспрессия РССТ5, а в НЭО аппендикса отсутствовала экспрессия всех типов РССТ. Ткань феохромоцитомы имела очаговую экспрессию РССТ 2.

Одновременная экспрессия нескольких подтипов РССТ выявлена в 31% случае, которая была представлена ко-экспрессией РССТ 2 и 3 подтипов и РССТ 2 и 5 подтипов с равной частотой встречаемости.

Таблица 4. Оценка экспрессии рецепторов к соматостатину в НЭО с АКТГ-ЭС различной локализации и степени дифференцировки.

Маркеры	Оценка ИГХ реакции	Гистологические варианты НЭО различных локализаций							
		легкое			тимус		н/п	ЖКТ	
		Т К Л	А Т К Л	А Т К Т	НД НЭК тимуса мелкоклеточная	НД НЭК тимуса крупноклеточная	Ф Х Ц	НЭО аппендикса, G2-3	НЭО слепой кишки
N случаев									
РССТ1	«-»	12	4	2		1	1	1	1
	«+»								
РССТ2	«-»	5	2	2	1			1	1
	«+»	7	2	1		1	1		
РССТ3	«-»	11	4	2	1	1	1	1	1
	«+»	2							
РССТ4	«-»	12	4	2	1	1	1	1	1
	«+»								
РССТ5	«-»	11	4	2	1	1	1	1	
	«+»	1		1					1

ТКЛ - типичный карциноид легкого; АТКЛ – атипичный карциноид легкого; АТКТ – атипичный карциноид тимуса; ФХЦ – феохромоцитома; НД НЭК – низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома; н/п – надпочечник. «-» - отрицательная реакция, «+» - положительная реакция.

Невысокая частота встречаемости экспрессии PCCT2 и PCCT5 в НЭО, секретирующих АКТГ, возможно связана с влиянием гиперкортицизма. Сильное подавляющее действие избыточного количества глюкокортикоидов на экспрессию PCCT2 и незначительное на PCCT5 было продемонстрировано в работе de Bruin и соавт. В этом же исследовании показан другой интересный аспект - увеличение экспрессии PCCT2 уже через 2-4 дня после снятия глюкокортикоидной экспозиции (de Bruin С, 2009).

Неблагоприятные варианты течения АКТГ-эктопированного синдрома

Метастатическое поражение было отмечено в 32% случаев (15 пациентов). Все НЭО тимуса, включенные в исследование, давали метастазы, с наличием очагов отсева НЭО и/или инвазией окружающих тканей в 67% случаев на момент диагностики заболевания. Метастазы НЭО легких были обнаружены в 16% случаев после удаления опухоли. В 1 случае мы верифицировали отдаленные метастазы в кости НЭО с АКТГ-ЭС с неустановленным первичным очагом.

НЭО аппендикса, слепой кишки имели метастазы в лимфатические узлы брыжейки на момент диагностики. НЭО поджелудочной железы дала очаги отсева в печень.

Локализация метастазов НЭО была разнообразной. В 3,5 раза чаще, чем отдаленные метастазы, наблюдалось поражение регионарных лимфатических узлов и инвазия окружающих тканей. Отдаленные метастазы были выявлены в 8,5% случаев (у 4 пациентов), одинаково часто в кости скелета и печень (*таблица 5*).

Таблица 5. Местонахождение первичного очага, его морфологическое строение и локализация метастазов из него.

Локализация первичного очага (количество и морфологический вариант строения НЭО)	Н (%) случаев с метастазами на момент диагностики АКТГ-ЭС	Н (%) случаев возникновения рецидивов после проведения радикального хирургического лечения	Локализация метастазов
Тимус (4 АТКТ, 2 НД НЭК тимуса)	4(67%)	2(33%)	<ul style="list-style-type: none"> • кости скелета • перикард • нижняя доля правого легкого • лимфатические узлы правой подмышечной области
Легкие (3ТКЛ, 2АТКЛ)	0	5 (16%)	<ul style="list-style-type: none"> • средостение • печень • плевра
Червеобразный отросток (1 НЭО аппендикса, G2-3)	0	1	<ul style="list-style-type: none"> • лимфатические узлы брыжейки
Слепая кишка (1 НЭО слепой кишки)	0	1	
Головка поджелудочной железы (1 морфологический вариант не известен)	0	1	<ul style="list-style-type: none"> • печень
Локализация первичного очага не установлена (1 случай)	0	1	<ul style="list-style-type: none"> • кости скелета
ТКЛ - типичный карциноид легкого; АТКЛ – атипичный карциноид легкого; АТКТ – атипичный карциноид тимуса; НД НЭК – низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома			

Рецидивы АКТГ-ЭС возникли у 20% пациентов после проведения радикального хирургического лечения. При этом возврат симптомов заболевания отмечался как при типичных, так и атипичных карциноидах легкого после периода ремиссии длительностью от 15 до 50 мес. Половина случаев с локализацией первичного очага в тимусе имела рецидив АКТГ-ЭС после хирургического лечения в период от 16 до 48 мес.

Одним из исходов хирургического лечения является возникновение вторичной надпочечниковой недостаточности, в результате длительно

существующей гиперкортизолемии, которая приводит к блокаде гипоталамо-гипофизарной системы. Длительность вторичной надпочечниковой недостаточности может варьировать от нескольких месяцев до ряда лет. В данном исследовании вторичная надпочечниковая недостаточность после проведения радикального хирургического лечения наступала у большей части пациентов в ранний послеоперационный период, что требовало назначения заместительной терапии глюкокортикостероидами.

Летальные исходы заболевания мы наблюдали в 8 случаях (17 %), вне зависимости от возраста пациентов (от 30 до 77 лет). У пациентов преклонного возраста (70 и 77 лет) смерть наступала до проведения операционного лечения АКТГ-ЭС, вследствие тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), которой предшествовали артериальная гипертензия, нарушение ритма, миокардиодистрофия и хроническая сердечная недостаточность. У пациентов среднего возраста смертельные случаи наблюдались в первые дни после операции (до 13 сут.), причем как после удаления первичного очага и его метастатических отсеков, так и после двухсторонней адреналэктомии (2 пациента). Причиной летальных исходов у лиц молодого и среднего возраста являлась ТЭЛА, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганная недостаточность при неоперабельных НЭО. В двух случаях причину смерти уточнить не удалось.

Факторы риска возникновения рецидива АКТГ-ЭС

С целью выявления клинических симптомов, являющихся предикторами неблагоприятного течения заболевания (рецидивы и метастазы на момент диагностики), был проведен многофакторный кластерный анализ. По результатам которого существенных различий в клинических проявлениях АКТГ-ЭС в зависимости от течения заболевания не найдено.

Несмотря на то, что экспрессия КРГ отмечалась чаще в НЭО с потенциально более агрессивным поведением, так отмечена положительная реакция с антителами к КРГ в МКРЛ, в 50% АТКЛ и 25% АТКТ, тогда как в ТКЛ экспрессия КРГ зафиксирована лишь в одном случае (6%), статистически значимого различия по группам получить в данном случае не удалось (χ^2 , $p=0.0922426$; точный метод Фишера, $p=0.0907093$), что возможно связано с малой выборкой.

Достоверной корреляции между локализацией первичного очага, степенью дифференцировки НЭО, полигормональной экспрессией, экспрессией РССТ и агрессивностью заболевания установлено не было.

Однако следует обратить особое внимание на НЭО тимуса, поскольку при данной локализации у пациентов в 100% случаев были выявлены метастазы.

Индекс пролиферации Ki-67 в АКТГ-продуцирующих НЭО у пациентов с более агрессивным клиническим течением был выше, чем в опухолях пациентов без метастазов и рецидивов заболевания (по критерию Манна-Уитни, $p=0,0059$; $r_s=0,56$, $p < 0,05$), что возможно связано с тем, что к первой группе относились более агрессивные НЭО (НД НЭК тимуса, атипичные карциноиды тимуса и легких, НЭО червеобразного отростка, G2-3).

При изучении ожидаемого времени наступления рецидива в зависимости от значения индекса пролиферации в карциноидах легкого (выбрана данная группа, как наиболее многочисленная, $N=26$ пациентов) выявлено, что с увеличением значения Ki-67 сокращалось и время до наступления рецидива. У пациентов со значениями индекса Ki-67 около 25% рецидив можно ожидать с вероятностью 95% в течение 1 года после удаления первичного очага, а в группе со значением этого индекса около 20% - в течение 1,5 лет. Рецидив с вероятностью 90% и 50% возникнет через 3 года у пациентов с индексом Ki-67 равным 15% и 10%, соответственно. Возникновение рецидива в течение 5 лет после радикального хирургического лечения с вероятностью 22% можно ожидать у пациентов со значением индекса Ki-67 опухоли равном 5%, и с вероятностью до 20% - при его значениях 0-3%. Однако следует отметить, что в виду малой выборки 95% доверительный интервал значительно увеличивается для высоких значений индекса пролиферации Ki-67, что снижает прогностическую ценность выводов, относящихся к большим значениям этого индекса (15-25%).

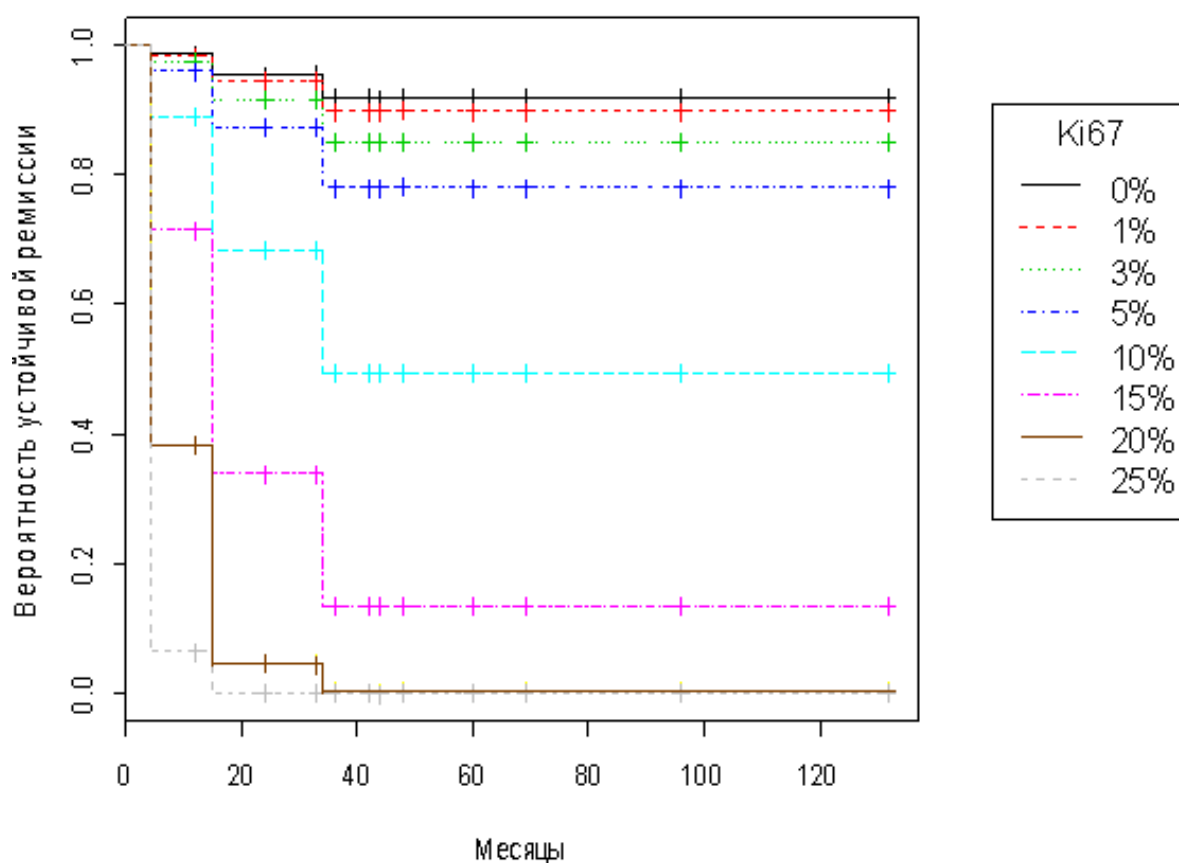


Рисунок 3. Вероятность развития рецидива при различных значениях индекса пролиферации Ki-67 для карциноидов легких с АКТГ-ЭС с момента хирургического удаления первичного очага (сечение регрессии Кокса при $Ki-67=const$).

Статистический анализ данных с помощью регрессии Кокса при фиксированном времени выявил, что с вероятностью 50% рецидив заболевания можно ожидать в течение 1 года после радикального удаления первичного очага у пациентов с индексом Ki-67 равным 18%, в течение 2 лет с индексом 12% и в течение 5 лет с уровнем маркера пролиферации 9% ($p=0,04588$) (рис.4).

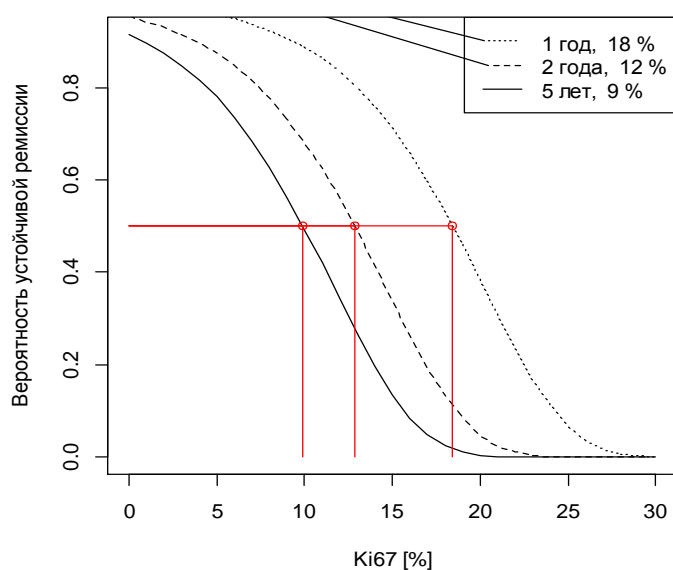


Рисунок 4. Вероятность развития рецидива при различных уровнях индекса пролиферации Ki-67 для карциноидов легких с АКТГ-ЭС (сечение регрессии Кокса при $t=const$).

В качестве фактора прогноза АКТГ-ЭС была исследована особенность экспрессии цитокератина 19 (белка входящего в состав промежуточных микрофиламентов цитоскелета) в НЭО, продуцирующих АКТГ. Полученное значение $r_s = 0,039$ близко к уровню 0,4, который является статистически значимым, что позволяет предполагать, что ЦК-19, при условии набора более многочисленной и репрезентативной группы НЭО, секретирующих АКТГ, может являться потенциальным маркером менее благоприятного течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления АКТГ-эктопированного синдрома характеризуются симптомами гиперкортицизма, которые в большинстве случаев отличаются прогрессирующим течением, но в 6% случаев могут иметь циклическое течение и в ряде случаев (6%) сочетаться с клиникой карциноидного синдрома.
2. Локализация первичного очага при АКТГ-эктопированном синдроме разнообразна, с преимущественным расположением в легких (67%; 32 случая), реже в тимусе (13%; 6 пациентов), поджелудочной железе (4,2%; 2 больных), в аппендиксе и слепой кишке (по 2%; по 1 случаю), в надпочечнике (2%; 1 больной). Источник гиперсекреции АКТГ установить не удалось у 4 пациентов (8,6%).

3. Нейроэндокринные опухоли, секретирующие АКТГ, дают метастазы в трети случаев (15 пациентов), с преимущественным поражением регионарных лимфатических узлов и инвазией окружающей ткани (в 3,5 раза чаще, чем отдаленные метастазы).
4. Рецидивы АКТГ-эктопического синдрома после радикального хирургического лечения возникают в 20% случаев (8 из 40 пациентов). В нейроэндокринных опухолях тимуса рецидивы зафиксированы в 50% случаев после периода ремиссии длительностью от 16 до 48 мес. Рецидивы после удаления первичного очага в легких диагностировали в 16% случаев через 15 -50 мес. как при типичных (3 случая), так и атипичных карциноидах (2 случая).
5. Морфологическое строение нейроэндокринных опухолей с АКТГ-эктопическим синдромом разнообразно и представлено типичными (50%; 20 случаев) и атипичными карциноидами легких (25%; 10 больных), атипичными карциноидами тимуса (10%; 4 пациента), феохромоцитомой (2,5%; 1 случай), нейроэндокринными опухолями аппендикса (G2-3) и слепой кишки (по 2,5%; по 1 случаю), низко дифференцированными нейроэндокринными карциномами тимуса (по 2,5%; 1 случай мелкоклеточной и 1 крупноклеточной карциномы) и мелкоклеточным раком легкого (2,5%; 1 пациент).
6. Нейроэндокринные опухоли, продуцирующие АКТГ, способны вырабатывать по данным иммуногистохимического исследования не только АКТГ (в 76% случаев) и КРГ (у 8% пациентов), или их сочетание (в 16%), но и обладают в большинстве случаев (76%) полигормональной активностью с секрецией как тропных гормонов гипофиза, так и кальцитонина, с наиболее частым сочетанием ко-экспрессии АКТГ+соматотропный гормон (62%; 18 больных), АКТГ+кальцитонин (26,5%; 7 случаев) и АКТГ+соматотропный гормон + пролактин (13,8%; 4 случая).
7. Маркер пролиферации Ki-67 прогностически значим для карциноидов легких. Рецидив заболевания можно ожидать в 50% случаев в течение 1 года после радикального удаления первичного очага при индексе Ki-67 равном 18%, в течение 2 лет с индексом 12% и в течение 5 лет с уровнем маркера пролиферации 9%.
8. Экспрессия в клетках опухоли цитокератина 19 может являться потенциальным фактором прогноза рецидива АКТГ-ЭС.

9. Нейроэндокринные опухоли, продуцирующие АКТГ, в 54% случаев могут экспрессировать рецепторы к соматостатину (РССТ) разных подтипов, которые можно выявить иммуногистохимическим методом. Чаще всего встречаются рецепторы 2 подтипа (70%), а ко-экспрессия нескольких подтипов рецепторов, а именно РССТ 2 и 5 и РССТ 2 и 3 подтипов, наблюдается в 31% случаев.
10. Достоверной корреляции между локализацией первичного очага НЭО, продуцирующей АКТГ, степенью дифференцировки НЭО, полигормональной активностью, экспрессией различных подтипов рецепторов к соматостатину и наличием метастазов установлено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с симптомами эндогенного гиперкортицизма необходимо проводить поиск источника АКТГ-ЭС с использованием всех доступных диагностических процедур: проводить стимуляционные фармакологические пробы с десмопрессином, использовать методы визуализации (мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием и ультразвуковой метод исследования, магниторезонансную томографию).
2. После радикального удаления первичного очага НЭО следует проводить мониторинг уровней АКТГ и кортизола в первые дни после оперативного лечения, ввиду развития у данных пациентов вторичной надпочечниковой недостаточности. Далее рекомендуется анализировать уровни данных гормонов каждые 3 мес. с целью титрования дозы глюкокортикостероидов, а также выполнять визуализационные методы исследования каждые 6 мес. с целью поиска возможного рецидива АКТГ-эктопического синдрома и метастазов НЭО, секретирующей АКТГ.
3. Только выявление мембранного типа экспрессии рецепторов к соматостатину с интенсивностью 2-3 балла можно оценивать как положительный результат, который может обосновать назначение аналогов соматостатина пациентам с АКТГ-ЭС при невозможности радикального удаления опухоли и при распространенных опухолях с метастазами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Циклический синдром Кушинга / Марова Е.И., **Воронкова И.А.** // Проблемы эндокринологии.-2010.- 56(4).- С.47-51.
2. Характеристики нейроэндокринных опухолей негипофизарной локализации, продуцирующих АКТГ Г/ **Воронкова И. А.**, Марова Е. И., Арапова С. Д., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Лапшина А. М., Колесникова Г. С. // Бюллетень ФЦСКЭ им В.А. Алмазова, «Алмазовские чтения 2011».- 2011. – С.100-101.
3. АКТГ-продуцирующая феохромоцитома. Клинический случай / Н.С. Кузнецов, Е.И. Марова, Н.В. Латкина, Е.А. Добрева, В.В. Крылов, Л.Е. Кац, О.В. Ремизов, **И.А. Воронкова** // Эндокринная хирургия.- 2012.- 4.- С. 43-45.
4. Гистологические и иммуногистохимические характеристики АКТГ-секретирующих опухолей / А. М. Лапшина, **И.А. Воронкова**, Е.И. Марова // Архив патологии.- 2013. - 3 -С.8-13.
5. АКТГ-эктопический синдром, циклического течения; нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка / **И.А.Воронкова**, С.Д. Арапова, Е.И. Марова, Н.С. Кузнецов, А.Ю. Абросимов, Л.Я.Рожинская // Проблемы эндокринологии. -2013.-4.- С. 23-27.
6. Comparative study of the ACTH-secreting pituitary and extrapituitary tumors immunohistochemical features / Marova E.I., Lapshina A.M., Abrosimov A.Yu., Grigor`iev A.Yu., Kuznetsov N.S., **Voronkova I.A.** // Abstract book European NeuroEndocrine Association. – 2010. –PC87.
7. The case of cyclic ectopic Cushing's syndrome, well differentiated neuroendocrine carcinoma of appendix / **Voronkova I. A.**, Arapova S.D., Kuznetsov N.S., Abrosimov A.Yu., Marova E.I., Rozhinskaya L.Ya. // Abstract book European NeuroEndocrine Association-2010. –PC43.
8. CK19 Expression in ACTH-producing extrapituitary neuroendocrine neoplasms is a negative prognostic factor / Gurevich L., **Voronkova I.**, Marova E., Korsakova N., Britvin T., Ustinova E., Dreval A., Mazurin V., Frolov A., Panteleeva E. // Abstract book 9th Annual ENETS Conference. - 2012.–B10.
9. The case of ectopic Cushing's syndrome, neuroendocrine tumor of the cecum / **Voronkova I.A.**, Gurevich L.E., Marova E. I., Rojinskaya L.Ya. // 25 European Congress of pathologists.- 2013.- PS-02-033.
10. Comparative analysis of clinical, hormonal and morphological studies in patients with neuroendocrine ACTH-producing tumors / Kolesnicova G.S., Lapshina A.M., **Voronkova I.A.**, Marova E.I., Arapova S.D., Goncharov

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - адренкортикотропный гормон
АКТГ-ЭС – АКТГ-эктопический синдром
АТКЛ – атипичный карциноид легкого
АТКТ - атипичный карциноид тимуса
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
КРГ- кортикотропин релизинг гормон
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
МКРЛ – мелкоклеточный рак легкого
НЭО – нейроэндокринная опухоль
ПРЛ - пролактин
ЦК19- цитокератин 19
СТГ – соматотропный гормон
ТКЛ – типичный карциноид легкого
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
ФСГ - фолликулстимулирующий гормон
ФХЦ – феохромоцитома.