

## Методы топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей различной локализации (обзор литературы)

**Н.В. Латкина, Е.А. Добрева, Н.С. Кузнецов**

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ, Москва

Латкина Н.В. – канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России; Добрева Е.А. – аспирант ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России; Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед. наук, заведующий отделом хирургии эндокринных органов ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России.

Топическая диагностика АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей – важнейший этап в обследовании больных с АКТГ-эктопическим синдромом, так как одним из основных методов лечения таких больных является хирургический. Существует множество методов топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей, которые имеют свои достоинства и недостатки. В то же время до настоящего момента ни один из существующих методов исследования не гарантирует 100%-ный результат, что приводит к получению ложноположительных заключений и, как следствие, проведению необоснованного хирургического вмешательства. В статье обсуждаются основные используемые на данный момент методы визуализации АКТГ-продуцирующих опухолей, приводится их сравнительная характеристика и обсуждается оптимальный диагностический алгоритм.

**Ключевые слова:** АКТГ-эктопический синдром, КТ, МРТ, ПЭТ, сцинтиграфия.

## Methods of topical diagnosis of ectopic ACTH-producing tumors of different localization (review of the literature)

**N.V. Latkina, E.A. Dobreva, N.S. Kuznetsov**

Federal State Institution Endocrinology Research Center of Russian Federation Healthcare Ministri (FSI ERC), Moscow

Latkina N.V. – MD PhD, surgeon, surgery department of FSI ERC; Dobreva E.A. – P.G. of FSI ERC; Kuznetsov N.S. – MD PhD, professor, head of surgery department of FSI ERC.

Topical diagnostic methods in ACTH-producing neuroendocrine tumors with various localization. Topical diagnostic of ACTH-producing neuroendocrine tumors is a major stage in management of patients with ACTH-producing syndrome, because one of the main methods of treatment of such patients is surgical. There are several methods of topical diagnostic of ACTH-producing tumors with ectopic localization which have some advantages and disadvantages. At the same time until now any of existing methods of research doesn't guarantee 100% result that leads to obtaining the false positive conclusions and, as a result, carrying out unreasonable surgical operation. This report is about the main methods of topical diagnosis and their comparative characteristics. Besides possible ways to increase sensitivity and efficiency of methods and improve results are discussed in article.

**Key words:** ectopic ACTH-syndrome, CT scan, MRT, PET, scintigraphy.



Латкина Нонна Вадимовна – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России. E-mail: latkina\_enc@mail.ru

## **Введение**

Около 10% случаев синдрома Кушинга представлены АКТГ-эктопическим синдромом [1]. Обследование пациентов с латентной формой АКТГ-эктопического синдрома представляет большую сложность, так как клинические, биохимические и радиологические признаки опухоли зачастую неотличимы от проявлений болезни Кушинга. Наиболее частой локализацией эктопических АКТГ-продуцирующих опухолей являются легкие (48%): карциноид бронхов (30%) и мелкоклеточный рак легкого (18%). Более редкие локализации представлены нейроэндокринными опухолями тимуса, кишечника, поджелудочной железы, медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой и мезотелиомой. Несмотря на проведение повторных клинико-лабораторных и радиоизотопных исследований, у 12–20% пациентов локализация источника эктопической секреции АКТГ остается невыявленной [2, 3].

На следующем этапе после лабораторного подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма проводится поиск возможного эктопического очага секреции АКТГ. Как правило, методом выбора в таких случаях является КТ органов грудной клетки и брюшной полости. МРТ используют как дополнительный метод исследования, который позволяет разрешить случаи, в которых при КТ получены отрицательные результаты. В случае локализации новообразования в брюшной полости дать дополнительную информацию и облегчить поиск опухоли, главным образом в печени, может УЗИ, в то время как при подозрении на опухоль поджелудочной железы предпочтительно эндоскопическое УЗИ. Данный вид исследования может быть даже чувствительнее КТ в диагностике эндокринных опухолей поджелудочной железы [4]. В одном исследовании было продемонстрировано, что эндоскопическое УЗИ выявило опухолевые поражения поджелудочной железы в 75% наблюдений при отрицательных результатах КТ [5].

Если КТ и МРТ не дали положительных результатов, используют соматостатин-рецепторную сцинтиграфию, однако выявление опухолей относительно малых размеров зачастую ограничено разрешающей способно-

стью этого метода. Последние исследования показали отсутствие каких-либо преимуществ в использовании ПЭТ с 18-флуордегидроксиглюкозой в диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей [6].

## **Компьютерная томография**

КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием является наиболее чувствительным методом диагностики эктопического источника АКТГ-продуцирующей опухоли. Было показано, что КТ-сканирование всего тела выявляет локализацию эктопической АКТГ-продуцирующей опухоли в 81–87,5% случаев. При этом сочетание КТ и МРТ повышает эффективность исследования до 91,8% [3].

Продуцирующие АКТГ мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и толстого кишечника часто имеют признаки, характерные для других гормонально-активных новообразований. Таким образом, пациентам с необъяснимой эктопической продукцией АКТГ, имеющим какие-либо даже минимальные внутрилегочные изменения, нужно уделять особое внимание [7].

Карциноид тонкой кишки зачастую выглядит как изменение подслизистой. На КТ данные опухоли неотличимы от других подслизистых образований, таких как лейомиома, липома, лимфома или метастазы. Чувствительность метода можно повысить путем использования воды в качестве негативного контраста и применения двойного контрастирования, так как после введения внутривенного контраста карциноидные опухоли обычно точнее визуализируются [8].

## **Магнитно-резонансная томография**

МРТ используется при неоднозначных и отрицательных результатах КТ. Что касается органов грудной клетки, то в данной области возможности МРТ весьма ограничены. В то же время данный метод исследования незаменим в диагностике опухолей тимуса. При МРТ-сканировании брюшной полости можно увидеть опухоль поджелудочной железы, которая не определялась при КТ.

В то же время два крупных исследования показали, что проведение сцинтиграфии с октреотидом полезно только в целях подтверждения результатов КТ/МРТ [3, 9]. Более того, было показано, что сцинтиграфия с октреотидом зачастую дает ложноположительные результаты, на которые нельзя ориентироваться без подтверждения информации, полученной при КТ или МРТ [10]. В то же время последние данные говорят о том, что у пациентов с эктопическим АКТГ-синдромом и положительным результатом сцинтиграфии с нетипичным расположением очага использование сцинтиграфии рецепторов соматостатина с октреотидом позволяет выполнять направленное хирургическое лечение [11]. Последние данные показали, что ПЭТ с 18-флуордегидрокси-глюкозой дает менее достоверные результаты и является менее чувствительным методом в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей, чем КТ и МРТ. В то же время отмечено, что ПЭТ с использованием  $^{11}\text{C}$  и  $^{68}\text{Ga}$  имеет свои преимущества в диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей эктопической локализации.

Дифференциальная диагностика болезни Кушинга и эктопического АКТГ-синдрома чрезвычайно сложна, особенно при бронхиальном карциноиде, который при манифестации дает клиническую картину, ничем не отличающуюся от болезни Кушинга, сопровождающуюся сомнительными результатами лабораторных исследований. Несмотря на то что МРТ способна диагностировать от 51 до 70% кортикотропных микроаденом, ее специфичность ограничена тем, что до 10% здоровых людей имеют структурные аномалии гипофиза, имитирующие подобные поражения. Ранняя диагностика эктопированной АКТГ-продуцирующей опухоли является чрезвычайно важным моментом, так как позволяет избежать двусторонней адреналэктомии у таких пациентов и снизить риск метастазирования опухоли. Для определения источника эктопической секреции АКТГ и получения дополнительной полезной информации для проведения хирургического вмешательства требуется использование высокочувствительных и специфичных методов визуализации новообразований [12].

Несмотря на то что наиболее распространенной локализацией АКТГ-продуцирующих опухолей являются легкие, зачастую топическая диагностика данных новообразований весьма затруднительна. Показано, что только в 65% случаев локализация источника выработки АКТГ определяется с первого раза [3, 9], около 30% новообразований остаются скрытыми в течение длительного периода времени. В связи с этим рекомендовано использование КТ и МРТ в комбинации с другими методами исследования, включая ПЭТ, сцинтиграфию, ПЭТ/КТ, которые необходимо проводить повторно, так как однократное сканирование с отрицательным результатом еще не является поводом для исключения диагноза [13–16].

В большинстве случаев мелкоклеточный рак легких, приводящий к развитию АКТГ-эктопического синдрома, без труда диагностируется по данным рентгенографии, КТ или МРТ. Более того, большинство АКТГ-секретирующих нейроэндокринных опухолей тимуса имеют размеры больше 2 см и наиболее часто диагностируются при КТ и МРТ органов грудной клетки при первом же обследовании. Опухоли поджелудочной железы наиболее часто представлены образованиями размерами от 2,5 до 6 см в диаметре, могут сопровождаться метастазами в печень, которые также успешно диагностируются при проведении КТ.

Карциноид бронхов – наиболее сложная для топической диагностики опухоль, так как имеет сравнительно небольшие размеры и часто располагается в толще легкого, где дифференцировать новообразование от сосудистого компонента весьма сложно. К сожалению, крупные исследования показали, что в 67–86% случаев рентгенография органов грудной клетки не визуализирует каких-либо изменений у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. По последним КТ и МРТ, выявляют подобные опухоли приблизительно в 80% случаев. В исследовании J.B. Shrager и соавт. [17] использование КТ с шагом 5 мм позволило успешно выявить опухоли диаметром от 7 мм до 2,5 см у всех пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. В то же время ряд других исследований показывает, что КТ и МРТ в 33–44% случаев не

позволяют выявить локализацию продукции АКТГ [18]. При непосредственном сопоставлении результатов КТ и МРТ в диагностике карциноидов бронхов доказана эквивалентная чувствительность методов [18]. В то же время отмечено преимущество МРТ в дифференцировании карциноида от легочных сосудов.

В случаях, когда опухоль одиночная и целиком находится интрапаренхиматозно, ее чрезвычайно сложно отличить от других типов легочных образований. В такой ситуации используют сцинтиграфию с октреотидом. К сожалению, в данной методике также не исключена возможность получения ложноположительного результата [19].

## **Сцинтиграфия**

Сцинтиграфия рецепторов соматостатина является надежным методом визуализации нейроэндокринных опухолей. Рецепторы к соматостатину были обнаружены на поверхности большинства клеток нейроэндокринного происхождения. Позже данный феномен стали использовать в визуализирующей методике – сцинтиграфии рецепторов соматостатина. В настоящее время известно множество пептидов, способных связываться с рецепторами соматостатина.

Наиболее широко используемый аналог соматостатина – это октреотид, меченный  $^{111}\text{In}$  [20]. К. Расака и соавт. [14] показали, что сцинтиграфия рецепторов соматостатина с октреотидом, меченным  $^{111}\text{In}$ , имеет чувствительность, схожую с КТ (53%), что выше по сравнению с МРТ (37%) и ПЭТ (35%), в связи с чем авторы предлагают использовать данный метод исследования в качестве дополнительного в тех случаях, когда результаты МРТ и КТ малоинформативны. Кроме того, если проведение сцинтиграфии с октреотидом в стандартной активности (200 MBq) не дает результата, возможно повторное проведение исследования с более высокой активностью.

Метайодбензилгуанидин, меченный  $^{123}\text{I}$  или  $^{131}\text{I}$ , чрезвычайно чувствителен в отношении феохромоцитомы [21], так как в норме данный радиофармпрепарат редко накапливается в надпочечниках. Показано, что данная методика обладает чрезвычайно низким

числом ложноположительных результатов (1–5%). Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином является эффективной неинвазивной методикой у пациентов с биохимически доказанной феохромоцитомой. Более того, у пациентов с КТ/МРТ-признаками опухоли надпочечников сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином полезна в плане подтверждения того, что опухоль действительно является феохромоцитомой. В отношении феохромоцитомы сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином имеет более высокую чувствительность, чем сцинтиграфия с октреотидом (90% против 25% соответственно) [22].

W. De Herder и соавт. в своем исследовании [23] показали, что сцинтиграфия с октреотидом способна выявлять скрытые АКТГ-продуцирующие опухоли, не визуализируемые другими методами исследования (13 из 16 случаев, при этом 7 случаев составили бронхиальные карциноиды). Более того, сцинтиграфия способна визуализировать достаточно мелкие бронхиальные карциноиды размерами около 0,6 см, которые не определяются при КТ и МРТ. В связи с указанными выше данными начались дискуссии о том, имеет ли место безоговорочное преимущество сцинтиграфии по сравнению с КТ и МРТ в диагностике скрытых АКТГ-продуцирующих опухолей. В то же время некоторые работы показывают, что сцинтиграфия с октреотидом имеет меньшую чувствительность в диагностике карциноида бронхов, чем тонкосрезовая КТ. В исследовании D.J. Torpy и соавт. [18] обследованы 18 пациентов с АКТГ-синдромом различной локализации. При этом во всех случаях отрицательного результата традиционных топических методов сцинтиграфия рецепторов соматостатина также показала негативные результаты. Таким образом, авторы сделали вывод, что сцинтиграфия с октреотидом не обладает большей специфичностью, чем традиционные топические методы исследования. Более того, было высказано мнение о том, что отрицательные результаты сцинтиграфии при первичном обследовании остаются негативными и при контрольном сканировании, в связи с чем нет необходимости включать данный метод исследования в дальнейший план динамического наблюдения за больным.

## Позитронно-эмиссионная томография

Использование современных методов ядерной медицины позволяет существенно снизить количество ложноположительных результатов, так как данные методы оценивают специфические свойства опухоли, а не только ее анатомические характеристики. В то же время низкий уровень экспрессии рецепторов соматостатина (сцинтиграфия с октреотидом), снижение метаболизма (ПЭТ с флуородезоксиглюкозой) или захват предшественников аминов (ПЭТ с дигидрофенилаланином) приводят к получению ложноотрицательных результатов. Показано, что ПЭТ с флуородезоксиглюкозой более чувствительна в отношении метаболически активных опухолей или феохромоцитомы. Ввиду того что скрытые опухоли, как правило, имеют низкую метаболическую активность, ПЭТ с флуородезоксиглюкозой целесообразнее использовать в отношении опухолей, выявленных при КТ или МРТ.

ПЭТ активно используется при подозрении на феохромоцитому. Показано, что флуородезоксиглюкоза является единственным изотопом, который обладает наименьшей чувствительностью и крайне не рекомендован для подтверждения феохромоцитомы. Другие метки, такие как  $^{18}\text{F}$  и  $^{11}\text{C}$ , показывают весьма высокую чувствительность (до 90%), а специфичность при этом сопоставима со сцинтиграфией с метайодбензилгуанидином. В настоящий момент используется сочетание таких методик, как КТ/ПЭТ, что существенно увеличивает разрешающую способность метода и позволяет визуализировать даже очень маленькие новообразования.

С каждым годом ПЭТ стала приобретать все большее значение в диагностике новообразований. Однако отмечено, что ПЭТ не имеет каких-либо преимуществ по сравнению с другими методами исследования в диагностике нейроэндокринных опухолей. Исследование К. Расак и соавт. [14] показало отсутствие каких-либо преимуществ ПЭТ в сравнении с КТ, МРТ и сцинтиграфией рецепторов соматостатина в диагностике эктопической АКТГ-продуцирующей опухоли.

Как уже упоминалось, ПЭТ с флуородезоксиглюкозой является потенциальным

методом диагностики АКТГ-эктопических опухолей, однако результативность этого метода пока остается сравнительно невысокой. В то же время введение в практику сочетания КТ и ПЭТ позволяет увеличить чувствительность и специфичность, а также оценить анатомические и метаболические особенности новообразования. В своей работе Н. Хи и соавт. [24] проводили топическую диагностику АКТГ-продуцирующей опухоли эктопической локализации у 5 пациентов. Предварительное сканирование КТ брюшной полости и МРТ головного мозга не дало каких-либо результатов, за исключением выявления гиперплазии надпочечников. При проведении ПЭТ/КТ у всех 5 пациентов был продемонстрирован интенсивный захват флуородезоксиглюкозы. Послеоперационное гистологическое исследование выявило карциноид тимуса, карциноид легкого, тимому и карциноид легкого в сочетании с карциноидом верхнего средостения. У одного пациента было выявлено новообразование в левом парафарингеальном пространстве, которое сдавливало левую внутреннюю яремную вену. Данному пациенту оперативное вмешательство не было проведено из-за наличия большого количества факторов риска, декомпенсированной артериальной гипертензии и электролитных нарушений. У остальных четырех пациентов после оперативного вмешательства уровни АКТГ и кортизола снизились до нормальных значений. Таким образом, авторы делают вывод о том, что введение в практику метода визуализации, сочетающего в себе свойства ПЭТ и КТ, позволяет повысить точность топической диагностики опухоли и улучшить прогноз таких пациентов.

M.S. Zemskova и соавт. [25] попытались сравнить способность сцинтиграфии с октреотидом, ПЭТ с флуородезоксиглюкозой и дигидрофенилаланином, КТ и МРТ в диагностике эктопических очагов АКТГ-продуцирующих опухолей. В исследовании участвовал 41 пациент. У 18 пациентов новообразование было выявлено уже на первичном обращении. У 12 больных опухоль была диагностирована во время повторного обследования. У 11 пациентов, по итогам исследования, скрытая опухоль осталась не-

диагностированной. Чувствительность КТ, МРТ, сцинтиграфии, ПЭТ с флуорodesоксиглюкозой и ПЭТ с дигидрофенилаланином составила 93, 90, 50, 64 и 55% соответственно, а положительная предикторная способность достигала 66, 79, 89, 53 и 100% соответственно. Сцинтиграфия и ПЭТ смогли визуализировать только те поражения, которые были выявлены посредством КТ/МРТ; отклонения, выявленные на сцинтиграфии или ПЭТ с дигидрофенилаланином, заметно улучшали положительную предикторную способность КТ/МРТ. Соотношение пациентов с одним или более ложноположительным результатом составило 50% по данным КТ, 31% – по данным МРТ, 18% – по данным сцинтиграфии и 18% – по данным ПЭТ с флуорodesоксиглюкозой. Таким образом, авторы сделали вывод, что наибольшую чувствительность и специфичность имеет сочетание КТ/МРТ со сцинтиграфией с наличием подтверждения по данным двух исследований.

Также следует помнить, что исследование нейроэндокринных опухолей тимуса может быть затруднено у детей, так как остаточная ткань тимуса может быть ошибочно расценена как новообразование. В то же время обнаружение в переднем средостении объемного образования у пожилых пациентов должно повлечь за собой настороженность в отношении нейроэндокринной опухоли тимуса. В таких случаях обычно прибегают к сцинтиграфии с октреотидом [26].

## **Заключение**

Несмотря на активное использование таких визуализирующих методов, как КТ и МРТ, до 50% опухолей, продуцирующих АКТГ, остаются невыявленными. Сцинтиграфия с октреотидом дает многообещающие результаты, однако способность этого метода обнаруживать АКТГ-продуцирующую опухоль зависит от большого числа факторов, включающих в себя дозу контраста, тип и степень экспрессии рецепторов соматостатина и размеры опухоли. ПЭТ с флуорodesоксиглюкозой не так успешно визуализирует неактивные опухоли, что, возможно, связано с низким уровнем метаболизма таких новообразований. В то же время в отдельных слу-

чаях данный метод исследования может быть чрезвычайно полезным в диагностике локализации новообразования. Все используемые на сегодняшний день в технологии ПЭТ позитрон-излучающие изотопы имеют потенциальные преимущества в выявлении эктопического очага продукции АКТГ [27].

Также не стоит забывать о том, что до 83% всех эктопических очагов, продуцирующих АКТГ, располагаются в легких и средостении, в связи с чем целесообразно начинать диагностику АКТГ-эктопического синдрома со сканирования органов грудной клетки, при этом не стоит питать иллюзий по поводу необходимости проведения других методов исследования. Кроме того, основываясь на описанных данных, можно заключить, что ни один из диагностических методов не может дать 100%-ного результата, в связи с чем необходимо использовать сочетание нескольких методик.

## **Список литературы**

1. *Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B. et al.* Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006; 367: 1605–1617.
2. *Aniszewski J.P., Young W.F., Thompson G.B. et al.* Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *Wld J. Surg.* 2001; 25: 934–940.
3. *Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N. et al.* Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4955–4962.
4. *Scully R.E., Mark E.J., McNeeley W.F.* Case 4-2000. *The New Engl. J. Med.* 2000; 10: 414–420.
5. *Rosch T., Lightdale C.J., Botet J.F. et al.* Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1721–1726.
6. *Javorsky B.R., Carroll T.B., Findling J.W.* Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *New York: Springer,* 2011: 85–107.
7. *Sahdev A., Rodney H., Reznick J. et al.* Imaging in Cushing's syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2007; 51/8: 1319–1328.
8. *Horton K.M., Kamel I., Hofmann L. et al.* Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 182: 559–567.
9. *Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. et al.* The ectopic adrenocorticotrophic syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 371–377.
10. *Krakoff J., Koch C.A., Calis K.A. et al.* Use of a parenteral propylene glycol-containing etomidate preparation for the long-term management of ectopic Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4104–4108.

11. Fasshauer M., Lincke T., Witzigmann H. et al. Ectopic Cushing' syndrome caused by a neuroendocrine carcinoma of the mesentery. *BMC Cancer* 2006; 6: 108.
12. Beuschlein F., Hammer G.D. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31: 191–234.
13. Tsagarakis S., Christoforaki M., Giannopoulou H. et al. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4754–4747.
14. Pacak K., Ilias I., Chen C.C. et al. The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [111In]diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2214–2221.
15. Waintrop C., Tenenbaum F., Coulot J. et al. Image in endocrinology: localization of an occult adrenocorticotropin-secreting carcinoid tumor with somatostatin receptor scintigraphy using single-photon emission computed tomography/computed tomographic image scanning. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3271–3272.
16. Sookur P.A., Sahdev A., Rockall A.G. et al. Imaging in covert ectopic ACTH secretion: a CT pictorial review. *Eur. Radiol.* 2009; 19: 1069–1078.
17. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C. et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114: 367–375.
18. Torpy D.J., Chen C.C., Mullen N. et al. Lack of utility of (111)In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1186–1192.
19. Castellani M., Ambrosi B. Difficulties in diagnosis and treatment of ectopic ACTH-producing tumors of the chest. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 149–151.
20. Sundin A., Garske U., Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21: 69–85.
21. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 895–902.
22. Van der Harst E., De Herder W.W., Bruining H.A. et al. [<sup>123</sup>I]Metaiodobenzylguanidine and [<sup>111</sup>In]Octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 685–693.
23. De Herder W.W., Lamberts S.W. Octapeptide somatostatin-analogue therapy of Cushing's syndrome. *Postgrad. Med. J.* 1999; 75: 65–66.
24. Xu H., Zhang M., Zhai G. et al. The role of integrated 18F-FDG PET/CT in identification of ectopic ACTH secretion tumors. *Endocrinology.* 2009; 36: 385–391.
25. Zemskova M.S., Gundabolu B., Sinaii N. et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1207–1219.
26. De Perrot M., Spiliopoulos A., Fischer S. et al. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 675–681.
27. Rufini V., Calcagni M.L., Baum R.P. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin. Nucl. Med.* 2006; 36: 228–247.