

рокси-прегненолона и надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерона и его сульфата).

3. Соотношение среднесуточных концентраций стероидов позволило предположить повышение активности 11 β -гидроксилазы у больных ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А., Колесникова Г. С. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 3. — С. 32–34.
2. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н. и др. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 5. — С. 24–28.
3. Гончаров Н. П., Кацця Г. В., Чагина Н. А. // Андрол. и генитальная хир. — 2007. — № 3. — С. 6–13.
4. Дедов И. И. // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1 (6).
5. Ahlberg A. C., Ljung T., Rosmond R. et al. // Psychiatry Res. — 2002. — Vol. 10, N 112 (2). — P. 101–110.
6. Andrew R., Phillips D. I. W., Walker B. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1806–1809.
7. Caprio M., Fève B., Claeys A. et al. // FASEB J. — 2007. — Vol. 21, N 9. — P. 2185–2194.
8. Francischert E. A., Genelhu V. A. // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61, N 2. — P. 269–280.
9. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Smombathely, Hungary, 1993. — P. 407–425.
10. Grundy S. M., Brewer B., Smith S. C. et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 433–438.
11. Jackson M. B., Ahima R. S. // Clin. Sci. — 2006. — Vol. 110, N 2. — P. 143–152.
12. Jessop D. S., Mary F., Fleming D. D. et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4109–4114.
13. Kidambi S., Kotchen J. M., Grim C. E. et al. // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, N 3. — P. 704–711.
14. Krzyzanowska-Swinarska B., Kempa A., Miargowski T., Pilarska K. // Horm. Metab. Res. — 2007. — Vol. 39, N 11. — P. 835–839.
15. Meseguer A., Puche C., Cabero A. et al. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34. — P. 731–736.
16. Pimenta E., Calhoun D. A. // Curr. Hypertens. Rep. — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 353–359.
17. Sazzani R., Salvi F., Dessi-Fulgheri P., Rappelli A. // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26, N 5. — P. 831–843.
18. Schinner S., Willenberg H. S., Krause D. et al. // Int. J. Obesity. — 2007. — Vol. 31, N 5. — P. 864–870.
19. Tomlinson J. W., Stewart P. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34, N 11–12. — P. 746–751.

Поступила 06.06.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-006.38-036.1-091.8

А. М. Лапина¹, Е. И. Марова², А. Ю. Абросимов¹, Ю. А. Аблицов⁴, С. Д. Арапова², Л. Я. Рожинская², Н. С. Кузнецов³

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Отделение патоморфологии, ²отделение нейроэндокринологии, ³отделение эндокринной хирургии Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий;

⁴Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (дир. — член-корр. РАМН К. В. Лядов)

Целью данной работы было изучение клинической и морфофункциональной характеристики опухолей различной локализации у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (АКТГ-ЭС) для оценки результатов хирургического лечения, определения гормональной активности опухолевых клеток, установления возможной связи между степенью пролиферации, экспрессии факторов неоангиогенеза, адгезии клеток и размером первичной опухоли с потенциалом ее злокачественности, оцененным на основании признаков инвазивного роста и метастазирования, а также для изучения экспрессии рецепторов соматостатина опухолей, ассоциированных с АКТГ-ЭС. В исследование включены 11 пациентов с АКТГ-ЭС, находившихся в Эндокринологическом научном центре Росмедтехнологий и Национальном медико-хирургическом центре им. Н. И. Пирогова на хирургическом лечении по поводу карциноидных опухолей легких и бронхов, почек, вилочковой железы, мелкоклеточного рака легкого. Развитие вторичной недостаточности коры надпочечников рассматривалось как критерий адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли. Выявлена экспрессия АКТГ и/или кортикотропин-рилизинг гормона в клетках опухолей различной локализации, ассоциированных с АКТГ-ЭС. Не обнаружено связи между пролиферативной активностью (Ki-67), экспрессией маркера ангиогенеза (CD31), проангиогенного фактора роста (VEGF), адгезией клеток (галектин-3) и размером опухолей, морфологическими признаками опухолевой прогрессии. Наличие экспрессии различных субтипов рецепторов соматостатина предполагает использование аналогов соматостатина при рецидивах или продолженном росте АКТГ-эктопических опухолей.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, карциноидные опухоли, мелкоклеточный рак легкого, морфологическая и иммуногистохимическая характеристики.

The aim of this investigation was to study the clinical and morphological characteristics of tumors at various sites in patients with ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES) in order to assess surgical results, to determine the hormonal activity of tumor cells, to establish a possible association between the level of proliferation, the expression of neoangiogenesis factors, cell adhesion, the size of tumor size, with its malignancy potential on the basis of the signs of invasive tumor growth and dissemination, and to explore the receptor expression of somatostatin tumors associated with ACTH-ES. Eleven patients with ACTH-ES surgically treated at the Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, and the N. I. Pirogov National Medical Surgical Center for carcinoid tumors of the lung and bronchus, kidney, and thymus, and small-cell carcinoma of the lung. The development of secondary adrenal insufficiency was considered to be a criterion for adequate ACTH-ectopic tumor removal. The expression of ACTH and/or corticotrophin-releasing hormone was revealed in the cells of ACTH-ES-associated tumors at various sites. No association was found between the proliferative activity (Ki-67), the expression of a marker of angiogenesis (CD31), proangiogenic growth factor (VEGF), cell adhesion (galectin-3), the size of tumors, and the morphological signs of tumor progression. The expression of different subtypes of somatostatin receptors suggests that somatostatin analogues should be used in recurrence or continued growth of ACTH-ectopic tumors.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, carcinoid tumors, small-cell carcinoma of the lung, morphological and immunohistochemical characteristics.

В структуре АКТГ-зависимого гиперкортицизма АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) занимает небольшое место — до 15% случаев, тогда как главной составляющей является болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — 85% [6]. Причиной АКТГ-ЭС являются нейроэндокринные опухоли различной локализации [4, 5, 14], однако чаще диагностируют бронхо-легочные карциноиды (36—46%) [9, 17, 25], реже (8—20%) — мелкоклеточный рак легких (МКРЛ), карциноиды тимуса (8—10%) [1, 18]. В большинстве (до 60%) случаев клиническая картина и уровни АКТГ и кортизола в крови мало отличаются у пациентов с АКТГ-ЭС и БИК, у остальных 40% больных клинико-лабораторные данные позволяют дифференцировать форму заболевания [15, 20, 23].

Методом выбора лечения АКТГ-ЭС является хирургическое удаление опухоли [9]. Прогноз оперативного лечения в значительной степени зависит от характера (карциноидные опухоли, мелкоклеточный рак) и степени злокачественности опухоли. При гистологическом исследовании принято выделять типичные и атипичные карциноиды (АК) на основании подсчета опухолевых клеток с фигурами митоза и/или наличия очагов некроза. Однако морфологическая картина не всегда отражает истинную степень злокачественности опухоли и, как результат, зачастую не может служить основанием для построения прогноза [3, 18]. Изучение дополнительных иммуногистохимических маркеров пролиферативной активности (Ki-67) опухолевых клеток, фактора ангиогенеза (CD31), фактора проангиогенного ростового фактора (VEGF) и клеточной адгезии (галектин-3) может способствовать уточнению злокачественного потенциала опухолей, а установление особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток (рецепторы к соматостатину — РС) — служить теоретическим основанием для использования аналогов соматостатина при рецидиве или продолженном росте опухолей после хирургического вмешательства.

Настоящее исследование посвящено изучению клинических и морфологических характеристик опухолей у пациентов с АКТГ-ЭС при помощи анализа данных анамнеза, лабораторно-инструментального, гистологического и иммуногистохимического методов для оценки результатов хирургического лечения, гормональной активности, уточнения степени злокачественности, выявления рецепторов соматостатина в указанных опухолях.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные медицинских карт 11 пациентов с АКТГ-ЭС, которые были обследованы, оперированы и наблюдались в Эндокринологическом научном центре Росмедтехнологий и Национальном медико-хирургическом центре им. Н. И. Пирогова с 1998 по 2008 г. Возраст больных составил от 19 до 55 лет. У всех пациентов были проанализированы анамнез и лабораторно-инструментальные данные (среднесуточные уровни АКТГ и кортизола в крови до и после оперативного лечения, размер и локализация опухолей по данным компьютерной томографии).

Длительность заболевания до установления источника эктопической продукции АКТГ составила от 6 мес до 4 лет. До удаления опухоли с эктопической продукцией АКТГ для купирования синдрома гиперкортицизма 3 пациента подверглись односторонней адреналэктомии, 2 — облучению гипофиза протонным пучком, после чего значительного эффекта не наблюдалось. Пациентам с опухолями легких выполнена резекция или удаление доли, в которой находилось новообразование, пациентке с опухолью почки — нефрэктомия, больной с опухолью тимуса — резекция опухоли средостения. Период наблюдения пациентов после удаления АКТГ-эктопической опухоли составил от 6 мес до 8 лет.

Ткань опухолей, ассоциированных с АКТГ-ЭС, полученная после операции, исследована с помощью рутинного гистологического метода (окраска гематоксилином и эозином) с оценкой инвазивных и метастатических свойств опухолей. Далее выполнено иммуногистохимическое исследование по стандартной методике на срезах парафиновых блоков толщиной 5 мкм с использованием антител к АКТГ ("NeoMarkers", США; разведение 1:100) и КРГ ("Biogenesis", США; разведение 1:100) для определения гормональной активности опухолей, к галектину-3 ("Novocastra", США; разведение 1:200), Ki-67 ("Dako Inc", США; разведение 1:100), VEGF ("SantaCruz Biotechnology", США; разведение 1:100), CD31 ("Dako Inc.", США; разведение 1:50) для уточнения степени злокачественности опухолей, к РС 1—5-го субтипов (Abscam, UK, РС 1-го типа — готовое разведение, РС 2-го типа — 1:100, РС 3, 4-го типов — разведение 1:200, РС 5-го типа — 1:500). Использованы вторичные антитела с авидин-стрептавидин-пероксидазной системой визуализации, не содержащей биотин ("Nichirei", Япония). Экспрессию АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) оценивали как положительную (окрашено более 10% опухолевых клеток) или отрицательную (менее 10%); экспрессию рецепторов соматостатина, галектина-3, VEGF, CD31 оценивали как положительную (окрашено более 30% клеток опухоли, для CD31 — более 30% эндотелиальных клеток) или отрицательную (менее 30%). Индекс метки Ki-67 рассчитывался как процентное отношение числа позитивно окрашенных ядер к общему числу ядер в опухоли (общая выборка составила 1000 ядер). В качестве положительного контроля использовали: для АКТГ — ткань кортикотропином, для галектина-3, CD31, VEGF — папиллярный рак щитовидной железы, для Ki-67 — ткань лимфоузла, для РС — ткань инсулиномы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows, Statsoft Inc, версия 6.0. При анализе данных оценивали параметры: среднее и стандартное отклонение или медиану и процентиля для описания количественных признаков (в зависимости от вида распределения). Сравнение зависимых групп по количественному признаку проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. Для сравнения двух групп по количественным признакам, которые не являлись нормально

Таблица 1

Клиническая и гормональная характеристики пациентов с АКТГ-ЭС

Показатель	Характеристика
Пол (ж/м)	4/7
Возраст, годы (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	30,65 $\pm$ 11,37
Уровень АКТГ в крови, пг/мл (медиана, 25—75-й процентиля):	
до операции	119, 103,5—188
после операции	5,75, 3,57—11,5
Уровень кортизола в крови, нмоль/л (медиана, 25—75-й процентиля):	
до операции	936,5, 791—1335
после операции	200, 79,75—245
Размер опухоли, см (медиана, 25—75-й процентиля)	1,5, 1,4—2,8

распределенными, использовали критерий Манна—Уитни. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Связь между признаками изучали с помощью ранговой корреляции Спирмена при уровне достоверности $S < 0,05$.

Результаты

Среди 11 пациентов с АКТГ-ЭС преобладали мужчины, чаще молодого или среднего возраста (табл. 1). Среднесуточные уровни АКТГ и кортизола в крови до удаления АКТГ-продуцирующих опухолей были значительно выше по сравнению с уровнями этих гормонов после оперативного вмешательства ($p = 0,003$ критерий Вилкоксона для парных сравнений) (см. табл. 1). У всех пациентов в раннем послеоперационном периоде и в дальнейшем отмечалось развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, требующей заместительной гормональной терапии. Восстановление секреции глюкокортикоидов наблюдалось у 3 больных через 1—5 лет после операции. Исчезновение симптомов гиперкортицизма у пациентов происходило в течение 3—4 мес и сохранялось весь период наблюдения.

При топической диагностике у 9 из 11 пациентов выявлены опухоли легких. В правом легком 3 опухоли располагались в средней доле, 2 — в нижней доле. В левом легком 2 опухоли локализовались в верхней доле, 2 — в нижней доле (все опухоли находились в периферических отделах легких). У 1 пациента диагностирована опухоль в почке, у 1 — опухоль в тимусе. Размеры новообразований составляли от 1 до 5,1 см (см. табл. 1).

При гистологическом исследовании большинство удаленных опухолей было представлено карциноидами разной степени злокачественности, обладающими инвазивным ростом и метастазами: типичные карциноиды (ТК) и АК, 1 мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ). Результаты гистологического исследования представлены в табл. 2.

При иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что ряд АКТГ-эктопических опухолей синтезировали одновременно АКТГ и КРГ: МКРЛ, 4 АК (при МКРЛ и 2 АК наблюдали распростране-

Таблица 2

Морфологическая характеристика опухолей с эктопической продукцией АКТГ

Характер опухоли	Локализация опухоли	Число наблюдений	Инвазивный рост	Метастазы в медиастинальные лимфоузлы
АК	Легкие	7	7	1
МКРЛ		1	0	1
ТК		1	0	0
АК	Тимус	1	1	1
ТК	Почка	1	0	0

ние метастазов в медиастинальные лимфоузлы), остальные опухоли синтезировали либо АКТГ либо КРГ. Результаты иммуногистохимического исследования представлены в табл. 3. МКРЛ, 4 АК (при МКРЛ и 2 АК наблюдали распространение метастазов в медиастинальные лимфоузлы) экспрессировали галектин-3, CD-31, 1 АК — VEGF, в остальных опухолях (3 АК и 2 ТК) эти маркеры не были обнаружены. Два АК и МКРЛ, при которых отмечены метастазы, имели более высокий уровень пролиферативной активности — индекс метки Ki-67 составил 0,8—1,2% (медиана 0,81%) по сравнению с таковым у остальных опухолей — 0,49—0,57%, кроме 1 АК — 2,42% (медиана 0,525%) (см. табл. 3). МКРЛ и 1 АК не экспрессировали РС, другие опухоли синтезировали субтипы РС в различных сочетаниях.

При статистическом анализе не выявлено зависимости между положительной или отрицательной экспрессией галектина-3, CD31, VEGF, Ki-67, АКТГ и/или КРГ и дооперационными уровнями АКТГ и кортизола, возрастом больных, локализацией, размером опухолей и ее составом. В группах опухолей с метастазами и без метастазов, а также в опухолях с инвазивным ростом и без него, статистически значимых различий уровней пролиферации, ангиогенеза и клеточной адгезии не обнаружили ($p = 1,0$).

Таблица 3

Иммуногистохимическая и гистологическая характеристики опухолей с эктопической продукцией АКТГ

Характеристика опухоли	Число случаев	Маркеры					
		гормоны	галектин-3	CD31	VEGF	Ki-67, %	РС, субтипы
АК с мет.	2	АКТГ-КРГ	+	+	-	0,8	1, 3
МКРЛ с мет.	1	АКТГ-КРГ	+	+	-	1,2	-
АК	1	КРГ	-	-	+	0,57	3, 5
АК	1	КРГ	+	+	-	0,5	-
АК	1	АКТГ	+	+	-	0,49	5
АК	2	АКТГ-КРГ	-	-	-	0,5	1—5
АК	1	АКТГ	-	-	-	2,42	1, 3, 4
ТК	2	АКТГ	-	-	-	0,51	1—3

Примечание. Плюс — положительная экспрессия, минус — отрицательная экспрессия; мет. — метастазы в медиастинальные лимфоузлы; АКТГ-КРГ — бигормональная экспрессия, АКТГ или КРГ — моногормональная экспрессия.

Обсуждение результатов

Дифференциальная диагностика АКТГ-ЭС и БИК достаточно сложна [6]. Очень высокие уровни АКТГ и кортизола в крови (200—300 пг/мл и 1000—2000 нмоль/л соответственно), характерные для пациентов с АКТГ-ЭС, могут наблюдаться и у больных с тяжелым течением БИК. Умеренное повышение уровней АКТГ и кортизола, как у больных с БИК (50—80 пг/мл и 800—1200 нмоль/л соответственно), также возможно и у пациентов с АКТГ-ЭС [6, 15]. Проведение дополнительных функциональных тестов (большая проба с дексаметазоном и проба с десмопрессином) в некоторых случаях не позволяет дифференцировать форму заболевания [7, 20, 23]. Ошибки в диагностике формы АКТГ-зависимого гиперкортицизма, особенно при неустановленном источнике эктопической продукции АКТГ, приводят к неправильному выбору метода лечения [2]: адrenaлэктомия (в нашем исследовании у 3 пациентов), протонотерапия на область гипофиза (2 пациента). В ряде случаев сходство секреторной активности АКТГ-продуцирующих опухолей гипофизарной и негипофизарной локализации в базальных пробах и на фоне функциональных тестов можно объяснить их общим происхождением — из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы, наличием рецепторов к вазопрессину (V2, V3), к КРГ (R1), влиянием гиперсекреции КРГ (при БИК — из гипоталамуса, при АКТГ-ЭС — из эктопической опухоли) [23, 25]. Секрецию КРГ возможно подтвердить в ткани опухоли при помощи иммуногистохимического исследования с соответствующими антителами. В нашей работе выявлено 2 моногормональных КРГ-секретирующих опухоли, 3 моногормональных АКТГ-секретирующих опухоли и 5 бигормональных АКТГ-КРГ секретирующих опухолей.

После адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли развивается вторичная надпочечниковая недостаточность, сходная с таковой после удаления кортикотропиномы [6]. Этот факт можно объяснить тем, что в результате эктопической продукции АКТГ и длительной гиперкортизолемии по принципу "обратной" связи в ряде случаев наступает снижение собственно гипофизарной продукции АКТГ в результате гипотрофии кортикотрофов (косвенным подтверждением может служить снижение массы гипофиза до 0,3—0,4 г при норме 1—1,3 г, выявленное в исследовании W. Singer [21] при аутопсии пациентов с АКТГ-ЭС). Со временем явления надпочечниковой недостаточности могут исчезать (в нашем исследовании через 1—5 лет), и такие пациенты не нуждаются в заместительной терапии глюкокортикоидами (при нормализации уровней АКТГ и кортизола в крови).

При гистологическом исследовании АКТГ-эктопических опухолей могут возникнуть сложности в определении степени злокачественности (разделение на ТК и АК). Так, при минимальной клеточной атипии и редких митозах можно наблюдать инвазию опухоли в сосуды, капсулу или окружающую ткань с развитием метастазов в регионарных лимфоузлах. Напротив, при выявлении частых мито-

зов, очагов некроза в опухоли наличия метастазов в некоторых случаях не находят.

Для уточнения степени злокачественности этих опухолей возможно проведение иммуногистохимического исследования. В нашей работе мы попытались уточнить злокачественный потенциал АКТГ-эктопических опухолей при помощи экспрессии фактора ангиогенеза (CD31), проангиогенного фактора роста (VEGF), пролиферации клеток (Ki-67), фактора клеточной адгезии (галектина-3). Известно, что образование новых сосудов в опухоли является важным условием для роста и распространения новообразования [24]. Неоангиогенез предполагает активацию проангиогенных факторов роста (VEGF — ключевой фактор, источником синтеза которого является строма опухоли или сами опухолевые клетки) [12, 13, 22], подавление ингибиторов ангиогенеза (ангиостатин, тромбоспадин и др.) и взаимодействие указанных факторов со стромой опухоли [24]. В строме также образуются ферменты — металлопротеиназы (коллагеназы), которые разрушают свою структуру и тем самым способствуют образованию новых сосудов и опухолевой прогрессии. Активность ингибиторов металлопротеиназ снижается. CD31 является молекулой адгезии эндотелиальных клеток и тромбоцитов; ее окраска позволяет идентифицировать вновь образованные сосуды [19]. Уровень неоангиогенеза в опухоли тесно связан с экспрессией и концентрацией VEGF [10, 12]. Известно, что галектин-3 регулирует клеточный рост в опухолевой ткани, способствует предупреждению апоптоза, играет важную роль в процессе метастазирования, связывая раковые клетки с ламинином базальных мембран и олигосахаридами нормальных и опухолевых клеток [11]. В нашем исследовании выявлена положительная экспрессия CD31 при МКРЛ, 4 АК (при МКРЛ и 2 АК наблюдали распространение метастазов в медиастинальные лимфоузлы), что отражает активный ангиогенез в опухоли. В тех же опухолях (кроме одного АК без метастазов) показана экспрессия галектина-3. Отсутствие зависимости между повышением степени ангиогенеза в опухолях, ассоциированных с АКТГ-ЭС, уровнем пролиферации с размером опухоли и ее гормональной активностью демонстрирует разобщение указанных процессов [24]. С одной стороны, этот феномен можно объяснить активацией онкогена BCL-2, который приводит к угнетению процесса апоптоза в опухоли, усилению миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, приводящей к неоангиогенезу в опухолях, в том числе и за счет влияния избыточной секреции АКТГ и КРГ. С другой стороны, происходит уменьшение экспрессии VEGF, активности легочных фибробластов и клеток гладкой мускулатуры, стромальных металлопротеиназ посредством активации ингибиторов металлопротеиназ в связи с гиперкортизолемией (через глюкокортикоидные рецепторы) [24].

Перспективными средствами лечения нейроэндокринных опухолей являются мультитигандные аналоги соматостатина, имеющие сродство к PC 1, 2, 3, 5-го субтипов [8]. В нашем исследовании в двух опухолях PC не были обнаружены (МКРЛ и 1 АК), что может быть связано с утратой антигенной

структуры в результате снижения степени дифференцировки опухоли [14, 16]. В остальных опухолях были выявлены различные субтипы РС, что, вероятно, позволит использовать наиболее эффективные мультитигандные аналоги соматостатина в лечении пациентов с АКТГ-ЭС.

Выводы

1. Развитие вторичной надпочечниковой недостаточности служит отражением адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли.

2. Выявлена экспрессия АКТГ и/или КРГ в клетках опухолей различной локализации, ассоциированных с АКТГ-эктопическим синдромом.

3. Не обнаружено связи между пролиферативной активностью (Ki-67), экспрессией маркеров ангиогенеза (CD31 и VEGF), адгезией клеток (гальектин-3) и размером опухолей, морфологическими признаками опухолевой прогрессии (инвазивный рост и наличие регионарных метастазов).

4. Наличие экспрессии различных субтипов рецепторов соматостатина открывает перспективы использования аналогов соматостатина при рецидивах или продолженном росте опухолей с эктопической продукцией АКТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М. Б., Дзегубадзе Э. Н., Большакова С. А. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 213—217.
2. Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Павлова М. Г. и др. // *Хирургия.* — 2006. — № 9. — С. 63—65.
3. Гуревич Л. Е. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 193, 194.
4. Имянитов Е. Н. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 202—204.
5. Лукьянчиков В. С. // *Рус. мед. журн.* — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1808—1811.
6. Марова Е. И. *Нейроэндокринология. Клинические очерки.* — Ярославль, 1999. — С. 132—138.
7. Марова Е. И., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Аранова С. Д. // *Пробл. эндокринол.* — 2006. — Т. 58, № 1. — С. 10—14.
8. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А., Делекторская В. В. // *Материалы II Научной конф. "Клиническая морфология новообразований эндокринных желез".* — М., 2007. — С. 143—147.
9. Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е. // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 220—225.
10. Breirer G., Albrecht G., Stierer U. et al. // *Development.* — 1992. — Vol. 114, N 3. — P. 521—523.
11. Cortegano L., Pozo V. // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 161, N 4. — P. 385.
12. Ferrara N., Houck J. // *Cell. Biochem.* — 1991. — Vol. 47, N 6. — P. 211—218.
13. Giatromanolaki A., Koukourakis M. // *J. Pathol.* — 1996. — Vol. 179, N 8. — P. 8—80.
14. Gregory A. K., Besser G. M., Grossman A. B. // *Endocrine Rev.* — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 458—511.
15. Ilias I., Torpy T. J., Pacak K. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 90, N 8. — P. 4955—4962.
16. Kulaksiz H., Eissele R., Rossler D. et al. // *Gut.* — 2002. — Vol. 50. — P. 52—60.
17. Limper A. H., Carpenter P. C., Scheithauer B., Staats B. A. // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 117, N 3. — P. 209—214.
18. LiVolsi V. A., Asa S. L. *Endocrine Pathology.* — Edinburgh, 2002. — P. 46—48.
19. Nicholson S. A., McDermott M. B., Swanson P. E. et al. // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 19—24.
20. Salgado L. R., Fragoso M. K., Knoepfelmacher M. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 725—733.
21. Singer W., Kovacs K., Ryan N., Horvath E. // *J. Clin. Pathol.* — 1978. — Vol. 31. — P. 591—598.
22. Tischler A., Mitchel E., Hartman R. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 226, N 6. — P. 11947—11954.
23. Tsagarakis S., Tsigos C., Vasiliou V. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 1646—1653.
24. Turner H. E., Harris A. L., Melmed Sh., Wass J. A. // *Endocrine Rev.* — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 600—632.
25. Wajchenberg B. L., Mendonca B. B., Liberman B. et al. // *Endocrine Rev.* — 1994. — Vol. 15, N 6. — P. 754—780.

Поступила 15.06.08

Уважаемые читатели!

Приглашаем Вас посетить сайт «Издательства "Медицина"» в Интернете

Наш адрес:

www.medlit.ru