



НОВАЯ МОДЕЛЬ АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА И ЭКТОПИЧЕСКОГО АКТГ ЗАВИСИМОГО СИНДРОМА

И. А. Рудаков¹, А. В. Савелло², В. Ю. Черebilло³, А. А. Пальцев¹, Н. В. Курицына¹

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, 197341

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6, 194044

³ ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, 197022

РЕЗЮМЕ: дифференциальная диагностика АКТГ зависимого гиперкортицизма имеет определенные трудности, в виду отсутствия высокой диагностической точности неинвазивных методов исследования. Выполнение катетеризации нижних каменистых синусов позволяет решить данную проблему, однако в литературе практически не представлена информация о персонализированной тактике ведения пациента в зависимости от полученного результата, особенно при использовании нескольких градиентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: поиск новой модели дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ зависимого синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: когортное одноцентровое ретро — / проспективное исследование 70 пациентов с подтвержденным АКТГ зависимым синдромом Кушинга. Для проведения дифференциальной диагностики выполнялся расчет ряда показателей (центрально-периферический градиент, пролактин-нормализованное отношение АКТГ). На основании полученных данных, нами была разработана балльная шкала оценки вероятности наличия кортикотропиномы и алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ зависимого синдрома.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Представленный новый алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома на основании билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов позволяет своевременно поставить топический диагноз с низким риском диагностической ошибки, что в свою очередь дает возможность безотлагательно выполнить эндоскопическую аденэктомию, предотвратив тем самым прогрессирование гиперкортицизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: разработанные шкала балльной оценки и алгоритм позволяют выполнить клиницисту не только дифференциальную диагностику болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома, но и определиться с дальнейшей лечебной тактикой ведения конкретного пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга, катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов, центрально-периферический градиент, пролактин-нормализованное отношение АКТГ.

Для цитирования: И. А. Рудаков, А. В. Савелло, В. Ю. Черebilло, А. А. Пальцев, Н. В. Курицына. Новая модель алгоритма дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ зависимого синдрома. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):103–109. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_103

A NEW MODEL OF THE ALGORITHM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CUSHING'S DISEASE AND ECTOPIC ACTH DEPENDENT SYNDROME

I. A. Rudakov¹, A. V. Savello², V. Yu. Cherebillo³, A. A. Paltsev¹, N. V. Kuritsyna¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Akkuratov St. 2, 197341

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov MO RF, Saint Petersburg, Academician Lebedeva st. 6, 194044

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6–8, 197022

SUMMARY: differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism has certain difficulties, due to the lack of high diagnostic accuracy of noninvasive research methods. Performing catheterization of the inferior petrosal sinuses makes it possible to solve this problem, however, there is practically no information in the literature about personalized patient management tactics depending on the result obtained, especially when using several gradients.

PURPOSE OF THE STUDY: search for a new model of differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH dependent syndrome.

MATERIALS AND METHODS: cohort single-center retro/prospective study of 70 patients with confirmed ACTH-dependent Cushing's syndrome. A number of indicators were calculated for differential diagnosis (central-peripheral

ratio, prolactin-normalized ACTH ratio). Based on the data obtained, we have developed a score scale for assessing the probability of corticotropinoma and an algorithm for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome.

RESULTS: The presented new algorithm for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome based on bilateral simultaneous catheterization of the cavernous and inferior petrosal sinuses allows timely topical diagnosis with a low risk of diagnostic error, which in turn makes it possible to immediately perform endoscopic adenomectomy, thereby preventing the progression of hypercorticism.

CONCLUSIONS: the developed scoring scale and algorithm allow the clinician to perform not only differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome, but also to determine the further treatment tactics of a particular patient.

KEYWORDS: algorithm of differential diagnosis of Cushing's disease, cavernous and inferior petrosal sinuses sampling, central-peripheral ratio, prolactin-normalized ACTH ratio

For citation: I. A. Rudakov, A. V. Savello, V. Yu. Cherebillo, A. A. Paltsev, N. V. Kuritsyna. A new model of the algorithm for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH dependent syndrome. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(3):103–109. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_103

Список сокращений:

КС — кавернозные синусы

НКС — нижние каменистые синусы

ПНО АКТГ — пролактин-нормализованное отношение АКТГ

Ц/ПГ — центрально-периферический градиент

Введение: Хирургическое удаление очага гиперпродукции глюкокортикостероидов, который может быть представлен кортикотропиномой или эктопической опухолью, является главным методом лечения АКТГ-зависимого гиперкортицизма [8, 10, 11]. Однако проведение дифференциального диагноза и решение вопроса о дальнейшей тактике лечения пациента всегда вызывают большие трудности [15].

В настоящее время существует устоявшийся диагностический алгоритм, который подразумевает проведение лабораторно-инструментальных методов исследования, таких как оценка гормонального профиля пациента, проведение большой и малой дексаметазоновой пробы и МРТ гипофиза с контрастным усилением [5]. Получение отрицательных и сомнительных результатов исследования требует проведения катетеризации нижних каменистых синусов, которая является на данный момент золотым стандартом [18]. Однако применяемые в настоящее время градиенты, рассчитанные по уровню значений АКТГ и пролактина из синусов основания черепа и периферической вены, до сих пор активно обсуждаются, ведется поиск наиболее оптимальных точек отсечения и остается открытым вопрос их интерпретации и разработки диагностических алгоритмов.

Цель исследования: поиск новой модели дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома.

Материалы и методы: Проведен анализ результатов лечения 70 пациентов с подтвержденным АКТГ-зависимым синдромом Кушинга за период с 2013 по 2019 год. Диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма устанавливался согласно международным рекомендациям [5]. В исследование были включены пациенты с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ или с аденомой гипо-

физа менее 8 мм, а также случаи расхождения лабораторных тестов (большая проба Лиддла) и данных МРТ гипофиза с контрастным усилением. Исключались из исследования пациенты с двусторонней адреналэктомией, тяжелой сопутствующей патологией и осложнениями основного заболевания, требующих специализированного обследования и лечения.

Всем пациентам исследуемой группы выполнена билатеральная одномоментная катетеризация кавернозных и нижних каменистых синусов по авторской методике (патент на изобретение № 2725853 от 06.08.2019 г.), с забором проб венозной крови и оценкой уровня АКТГ и пролактина. Одновременно с основным этапом катетеризации, проводился симультанный забор образцов крови из периферической вены, для последующей оценки концентрации АКТГ и пролактина. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

С целью проведения дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического синдрома выполнялся расчет ряда показателей. Центрально-периферический градиент (Ц/ПГ) представляет собой соотношение АКТГ из кавернозного или нижнего каменистого синуса к его уровню в периферической вене.

Пролактин — нормализованное отношение АКТГ (ПНО АКТГ) — рассчитывается как соотношение Ц/ПГ к соотношению пролактина из кавернозного или нижнего каменистого синуса к его уровню из периферической вены.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» МЗ РФ. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие.

Окончательный диагноз был установлен по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования материала, полученного в ходе оперативного вмешательства.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программы Statistica v.10.0, Jamovi и SPSS. Для прогнозирования вероятности

возникновения событий применялся ROC-анализ, для сравнения ROC-кривых применялся DeLong's test, при сравнении несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся анализ Kruskal-Wallis. Статистически значимыми считали различие при $p < 0,05$.

Результаты: В исследование было включено 70 пациентов (14 мужчин и 56 женщин), в возрасте от 17 до 74 лет. В ходе проведения билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов нами не было зарегистрировано каких — либо осложнений и летальных исходов, также не потребовалось дополнительного нейрохирургического и/или реанимационного вмешательства.

Полученные результаты катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов, позволили нам разработать шкалу балльной оценки вероятности наличия кортикотропиномы у конкретного пациента на основании рассчитанных градиентов (Таблица 1.1.). В соответствии с представленной шкалой во внимание принималось только одно максимальное значение Ц/ПГ и ПНО АКТГ, которому присваивался соответствующий балл.

В качестве диагностических точек отсечения были выбраны стандартные показатели Ц/ПГ (≥ 2) и ПНО АКТГ ($\geq 0,8$), которые позволяли получить наивысший балл и свидетельствовали в пользу болезни Иценко-Кушинга. Промежуточное диагностическое значение Ц/ПГ равное 1,08 выбрано нами так как по результатам ROC-анализа данное значение обладало лучшей диагностической точностью. На уровне кавернозных синусов диагностическое значение градиента достигло 1,2 с чувствительностью 94,8 % и специфичностью 100 %, AUC=0,78, а на уровне НКС — 1,08 с более высокой чувствительностью равной 96,7 %, специфичностью 100 %, AUC=0,77 (рисунок 1.1).

Проводя исследование, мы выделили две возможные модели, которые могут применяться в дифференциальной диагностике АКТГ зависимого синдрома Кушинга. Первая упрощенная модель предполагала изучение только результатов Ц/ПГ. ROC-анализ данной модели показал ее высокую чувствительность — 92 % и специфичность — 86 %, AUC=0,90 (Рисунок 1.2).

Таблица 1.1. Шкала балльной оценки результатов Ц/ПГ и ПНО АКТГ.

Table 1.1. Score scale of the central-peripheral and prolactin normalized ACTH ratio.

Показатель (Value)	Значение (Significance)	Балл (Score)
Центрально-периферический градиент (максимальное значение) (Central-peripheral ratio (maximum value))	0–1,08	0
	1,08–1,99	1
	≥ 2	2
Пролактин нормализованное отношение АКТГ (максимальное значение) (Prolactin normalized ACTH ratio (maximum value))	0–0,79	0
	$\geq 0,8$	1

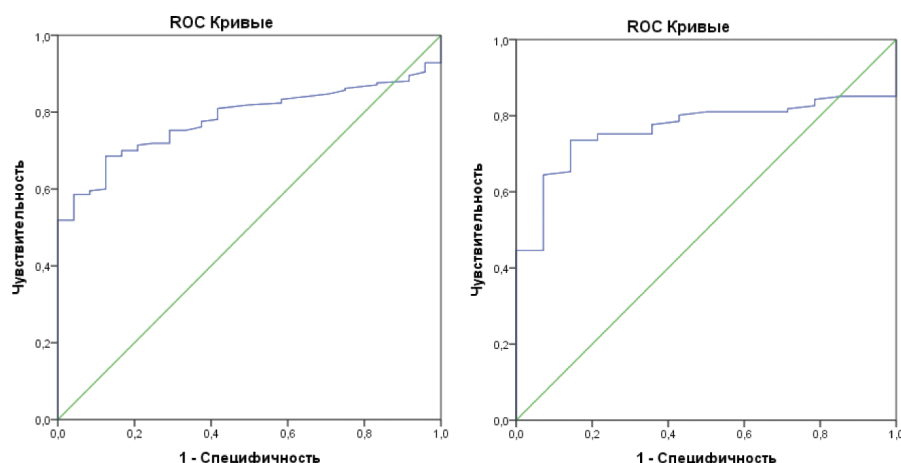


Рисунок 1.1. Графическое изображение ROC-анализа Ц/ПГ на уровне кавернозных и нижних каменистых синусов.

Fig. 1.1. Graphical representation of the ROC-analysis of the central-peripheral ratio at the level of the cavernous and inferior petrosal sinuses.



Рисунок 1.2. Графическое изображение ROC-анализа центрально-периферического градиента. Fig. 1.2. Graphical representation of the ROC-analysis of the central-peripheral ratio.

Изучение результатов упрощенной модели позволило нам разбить пациентов на две группы и определить в каждой из них вероятность болезни Иценко-Кушинга в соответствии с представленной балльной шкалой. В первой группе было верифицировано 5/11 (45,4 %) случаев болезни Иценко-Кушинга, а во второй 54/55 (98,2 %). На основании полученных данных, в зависимости от группы, в которую попадает пациент мы сформулировали рекомендации о дальнейшей лечебной тактике (Таблица 1.2.), в соответствии с которой только пациенты из второй группы могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения эндоскопической аденомэктомии.

Вторая (полная) диагностическая модель предполагала одновременную оценку Ц/ПГ и ПНО АКТГ с определением суммы баллов. ROC-анализ модели продемонстрировал некоторое снижение чувствительности до 86 %, однако специфичность и площадь под кривой не претерпели существенных изменений и составили 86 % и 0,89 соответственно (Рисунок 1.3).

Анализ результатов полной модели позволил нам выделить три группы пациентов. В первую группу были включены только 2 пациента с эктопическим АКТГ-зависимым синдромом, во второй группе пациентов кортикотропинома диагностирована в 10/14 (71,4 %) случаях, в третьей группе у 49/50 (98 %) пациентов.

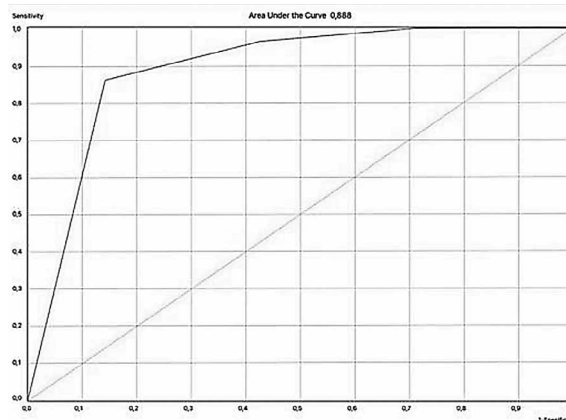


Рисунок 1.3. Графическое изображение ROC-анализа Ц/ПГ и ПНО АКТГ. Fig. 1.3. Graphical representation of the ROC-analysis of central-peripheral and prolactin normalized ACTH ratio.

Новые сведения, полученные при изучении второй модели, позволили нам дополнить рекомендации по тактике ведения пациентов и сделать их более исчерпывающими при интерпретации катетеризации (Таблица 1.3.). В случае достижения низкой или средней оценки (до 2 баллов) рекомендовано дополнительное обследование пациента с целью верификации эктопического или центрального источника гиперпродукции глюкокортикоидов. Так как для пациентов низкой оценкой характерна высокая вероятность эктопического источника, а 1–2 балла расценивается как дискордантный результат. И только максимальный балл позволял с высокой вероятностью утверждать о наличии у пациента кортикотропиномы и планировать проведение эндоскопической аденомэктомии.

В группах пациентов, сформированных по результатам балльной оценки, был проведен статистический анализ с целью выявления возможных отличий, при этом нами были определены наиболее значимые признаки: пол, возраст, прием ингибиторов стероидогенеза, ранее проведенная операция по поводу аденомы гипофиза, МРТ гипофиза, а также сведения о наступлении ремиссии в послеоперационном периоде. Выполненный анализ групп диагностических моделей по описываемым признакам не подтвердил нашу гипотезу о наличии возможных отличий (Kruskal-Wallis $p > 0,05$).

Таблица 1.2. Рекомендации по тактике ведения пациента при оценке центрально-периферического градиента.

Table 1.2. Recommendations on patient management in assessing of the central-peripheral ratio.

Баллы (Scores)	Вероятность болезни ценко-Кушинга (The probability of Cushing's disease)	Тактика (Tactics)
0–1	45,5 %	Результат сомнителен, требуется подтверждение аденомы или поиск эктопического очага (ПЭТ – КТ и прочее) (The result is doubtful, confirmation of an adenoma or search for an ectopic source (PET – CT, etc.) is required)
2	98,2 %	Высоковероятна кортикотропинома, показано хирургическое лечение (Corticotropinoma is highly probable, surgical treatment is indicated)

Таблица 1.3. Тактика ведения пациента при комплексной оценке Ц/ПГ и ПНО АКТГ.

Table 1.3. Tactics of patient management in the complex assessment of central-peripheral and prolactin normalized ACTH ratio.

Баллы (Scores)	Вероятность болезни Иценко-Кушинга (The probability of Cushing's disease)	Тактика (Tactics)
0	0 %	Ни у одного пациента не было аденомы, необходим поиск эктопического очага. (None of the patients had an adenoma, it is necessary to search for an ectopic source)
1–2	71,4 %	Результат сомнителен, требуется подтверждение аденомы или поиск эктопического очага (ПЭТ – КТ и прочее) (The result is doubtful, confirmation of an adenoma or search for an ectopic source (PET – CT, etc.) is required)
3	98 %	Высокововероятна кортикотропинома, показано хирургическое лечение (Corticotropinoma is highly probable, surgical treatment is indicated)

На основании чего мы сделали вывод об обнаружении нового самостоятельного, не коррелирующего с другими клиническими, лабораторными и нейровизуализационными признаками фактор, представляющий собой балльную оценку, позволяющую провести дифференциальную диагностику между болезнью Иценко-Кушинга и эктопическим АКТГ-зависимым синдромом.

DeLong's test проведенный при сравнении ROC-кривых двух диагностических моделей не выявил статистически значимых отличий ($p = 0,556$). Из этого следует вывод, что обе модели применимы при оценке вероятности наличия кортикотропиномы, однако на наш взгляд клиническая значимость полной модели выше. Это обусловлено тем, что оценивается несколько параметров, которые позволяют клиницисту разграничить пациентов на две принципиально разные группы — с кортикотропиномой и эктопическим синдромом.

По результатам выполненного исследования, разработан оригинальный алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома (схема 1.). В представленном алгоритме основная роль отведена результатам билатеральной одномоментной катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов, на основании которых возможна своевременная постановка диагноза с низким риском диагностической ошибки, что в свою очередь позволяет своевременно выполнить эндоскопическую аденомэктомию, предотвратив тем самым прогрессирование заболевания. Кроме того, разработанный алгоритм позволяет комплексно оценить статус пациента и выбрать персонализированное тактическое решение.

Обсуждение: В нашем исследовании было показано, что использование балльной шкалы и диагностического алгоритма, разработанных на основании результатов катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов позволяет оценить вероятность болезни Иценко-Кушинга и определиться с тактикой ведения конкретного пациента.

Общий план выполненного исследования при проведении диагностического поиска не противоре-

чит данным мировой литературы [3, 18, 19]. В дифференциальной диагностике АКТГ зависимого гиперкортицизма принципиальное значение имеет расчёт и оценка Ц/ПГ, как основного критерия верификации кортикотропиномы. Однако в зарубежной литературе подчеркивается необходимость проведения катетеризации в сочетании со стимуляцией десмопрессином или кортикотропин релизинг гормоном [1, 6, 17, 19]. К сожалению, применение указанных препаратов на территории РФ возможно только of label, в виду отсутствия регистрации инъекционных форм, вследствие чего возникает необходимость увеличения диагностической точности катетеризации иными способами.

В своей работе мы сделали упор на создание балльной шкалы, которая облегчает не только оценку и интерпретацию результатов катетеризации КС и НКС, но и является независимым предиктором болезни Иценко-Кушинга. В мировой литературе мы не встретили аналогичных вариантов шкал, а также мы не смогли найти описание вероятности болезни Иценко-Кушинга в зависимости от результата катетеризации, что в свою очередь делает нашу работу еще более ценной.

Хотя следует сказать, что в настоящее время имеет место заинтересованность в создании «неинвазивных» диагностических моделей для проведения дифференциальной диагностики АКТГ зависимого гиперкортицизма в том числе с использованием машинного обучения [7, 12, 13]. Авторы предлагают оценивать анамнестические данные и результаты лабораторно — инструментальных методов исследования, которые показывают неплохие результаты. Однако они не лишены проблем связанных с недостаточной диагностической точностью применяемых методов исследования и по нашему мнению, которое совпадает с мнением Lyu X. [12], подобные модели не могут быть полноценной заменой катетеризации нижних каменистых синусов. Безусловно нельзя сказать, что неинвазивные шкалы бесполезны, они играют определенную роль в дифференциальной диагностике и могут применяться на первом этапе до выполнения катетеризации.

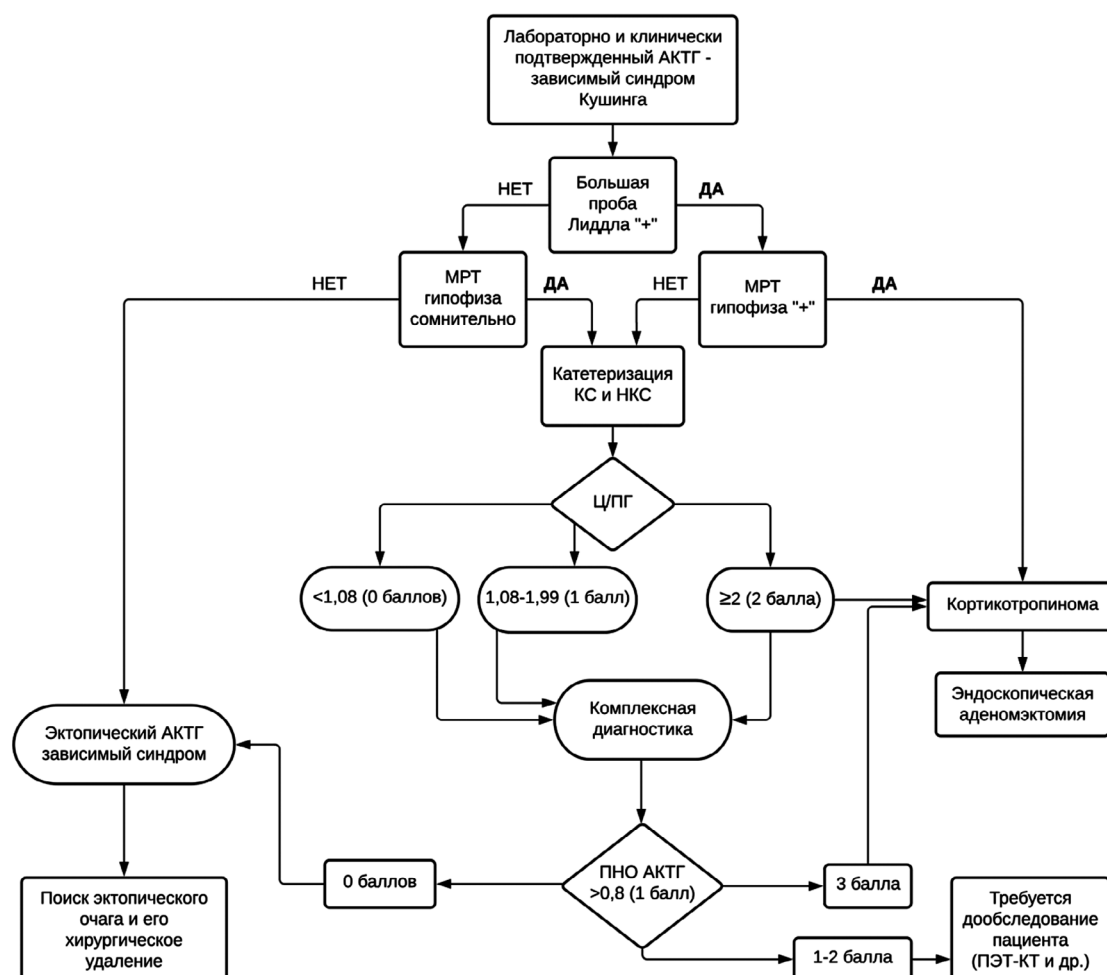


Схема 1. Алгоритм дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома. (Note: Scheme 1. Algorithm of differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH-dependent syndrome.)

В представленном исследовании продемонстрирована равноценность изученных диагностических моделей, однако на наш взгляд применение полной модели с оценкой двух градиентов позволяет клиницисту получить исчерпывающие ответы, а пациенту своевременное и персонифицированное лечение. Предложенные рекомендации по тактике ведения пациента имеют общий характер и не являются указанием к проведению какого-либо конкретного исследования, они позволяют лечащему доктору понять в каком направлении следует работать с пациентом.

А разработанный алгоритм позволяет на основании результатов катетеризации пошагово определиться с лечебной тактикой определенного пациента, обладая при этом схожими чертами и отличием с ранее предложенными схемами [2, 4, 9, 14], последнее заключается в игнорировании оценки и интерпретации градиента успешности катетеризации, который имеет на данный момент спорную диагностическую ценность [16], и может называться суррогатным маркером.

Ограничения исследования связаны с небольшим количеством наблюдений пациентов с эктопическим АКТГ зависимым синдромом, а также смешанным

дизайном исследования (ретро – / проспективным). Поэтому возможно, что будущие более крупные мультицентровые проспективные исследования позволят заполнить имеющиеся пробелы и усовершенствовать предложенный диагностический алгоритм.

Заключение:

Разработанная нами шкала балльной оценки и алгоритм, позволяют комплексно провести дифференциальную диагностику болезни Иценко-Кушинга и эктопического АКТГ-зависимого синдрома и выбрать персонифицированное решение о дальнейшей тактике лечения с учетом вероятности наличия кортикотропиномы у определенного пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках клинической апробации. **Financing.** The study was conducted as part of a clinical trial.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Иван Анатольевич Рудаков /

Ivan Anatolevich Rudakov

<https://orcid.org/0000-0003-1483-7656>

Александр Викторович Савелло /

Aleksandr Viktorovich Savello

<https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

Владислав Юрьевич Чербило /

Vladislav Yuryevich Cherebillo

<https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>

Артем Александрович Пальцев /

Artem Aleksandrovich Paltsev

<https://orcid.org/0000-0002-9966-2965>

Наталья Валерьевна Курицына /

Natalia Valeryevna Kuritsyna

<https://orcid.org/0000-0003-1337-1719>**Литература/References**

1. Ceccato F, Barbot M, Mondin A, et al. Dynamic Testing for Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5): e178-e188. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac686>
2. Chen K, Chen S, Lu L, et al. An Optimized Pathway for the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome Based on Low-Dose Dexamethasone Suppression Test. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:720823. Published 2021 Sep 2. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.720823>
3. Chen S, Chen K, Wang S, et al. The Optimal Cut-off of BIPSS in Differential Diagnosis of ACTH-dependent Cushing's Syndrome: Is Stimulation Necessary? *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4): dgz194. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz194>
4. Detomas M, Ritzel K, Nasi-Kordhishti I, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling with human CRH stimulation in ACTH-dependent Cushing's syndrome: results from a retrospective multicenter study [published online ahead of print, 2023 May 18]. *Eur J Endocrinol.* 2023; lvad050. <http://dx.doi.org/10.1093/ajendo/lvad050>
5. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00235-7)
6. Govindarajan V, Lu VM, Clarke JE, et al. Positive predictive value and trends of inferior petrosal sinus sampling (IPSS) in diagnosing cushing disease and ectopic ACTH secretion: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;220:107350. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107350>
7. Gupta R, Walia R, Ahuja C, et al. Limited Invasive Protocol: Optimizing Diagnostic Modalities in Corticotropin Mediated Cushing Syndrome. *Endocr Pract.* 2022;28(8):767-773. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.04.013>
8. Honegger J, Nasi-Kordhishti I. Surgery and perioperative management of patients with Cushing's disease. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8): e13177. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.13177>
9. Ishida A, Asakuno K, Shiramizu H, et al. Revalidation of inferior petrosal sinus sampling: the latest results from a single-center experience. *Endocr J.* 2021;68(10):1217-1223. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0156>
10. Jones PS, Swearingen B. Pituitary surgery in Cushing's disease: first line treatment and role of reoperation. *Pituitary.* 2022;25(5):713-717. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-022-01254-8>
11. Losa M, Albano L, Bailo M, et al. Role of radiosurgery in the treatment of Cushing's disease. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8): e13134. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.13134>
12. Lyu X, Zhang D, Pan H, et al. A noninvasive scoring model for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a retrospective analysis of 311 patients based on easy-to-use parameters. *Endocrine.* 2022;78(1):114-122. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-022-03081-0>
13. Lyu X, Zhang D, Pan H, et al. Machine learning models for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH secretion syndrome. *Endocrine.* 2023;80(3):639-646. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-023-03341-7>
14. Matur AV, Body AM, Johnson MD, et al. An algorithm to improve lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling: procedural nuances for complex patterns of venous drainage. Patient series. *J Neurosurg Case Lessons.* 2021;2(13): CASE21374. Published 2021 Sep 27. <http://dx.doi.org/10.3171/CASE.21374>
15. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):139-146. <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>
16. Perlman JE, Johnston PC, Hui F, et al. Pitfalls in Performing and Interpreting Inferior Petrosal Sinus Sampling: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5): e1953-e1967. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab012>
17. Valizadeh M, Ahmadi AR, Ebadinejad A, et al. Diagnostic accuracy of bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropin-releasing hormone in ACTH-dependent Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(5):881-892. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-022-09723-y>
18. Vassiliadi DA, Mourelatos P, Kratimenos T, et al. Inferior petrosal sinus sampling in Cushing's syndrome: usefulness and pitfalls. *Endocrine.* 2021;2;73(3):530-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02764-4>
19. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Differential diagnostic value of bilateral inferior Petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):143. Published 2020 Sep 17. <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-020-00623-3>