

Pojavnost i karakteristike neuroendokrinih tumora u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tip 1

Sebešić, Antea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:463550>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antea Sebešić

**Pojavnost i karakteristike neuroendokrinih tumora u sklopu
sindroma multiple endokrine neoplazije tip 1**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) pod vodstvom prof.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon

CgA – kromogranin A

CT – kompjuterizirana tomografija

dNET – duodenalni neuroendokrini tumor

dpNET – duodenopankreatični neuroendokrini tumor

EUS – endoskopski ultrazvuk

GEP-NET – gastroenteropankreatični neuroendokrini tumor

GH – hormon rasta

HPT – primarni hiperparatireoidizam

IARC – Međunarodna agencija za istraživanje raka (*engl., International Agency for Research on Cancer*)

IPP – inhibitor protonske pumpe

MEN 1 – sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1

MR – magnetna rezonanca

mTOR – inhibitori meta rapamicina sisavaca

NET – neuroendokrini tumor

nfNET – nefunkcionalni neuroendokrini tumor

NSE – neuron specifična enolaza

PCR – polimerazna lančana reakcija

pNET – pankreatični neuroendokrini tumor

PP – pankreatični polipeptid

SEER program – program za nadzor, epidemiologiju i krajnje rezultate (*engl., The Surveillance, Epidemiology, and Ends Results*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TACE – transarterijska kemoembolizacija

thNET – neuroendokrini tumor timusa

VIP – vazoaktivni intestinalni polipeptid

SADRŽAJ

1.	Sažetak	
2.	Summary	
3.	Uvod	1
3.1	Klasifikacija NET-a	1
3.2	Dijagnostika NET-a u sklopu MEN 1 sindroma	3
3.3	Klinička slika MEN 1 sindroma	5
3.4	Liječenje NET-a u sklopu MEN 1 sindroma	7
4.	Cilj rada	8
5.	Ispitanici i metode	9
6.	Rezultati	10
7.	Rasprava	17
8.	Zaključak	19
9.	Zahvala	21
10.	Literatura	22
11.	Životopis	26

SAŽETAK

Pojavnost i karakteristike neuroendokrinih tumora u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tip 1

Antea Sebešić

Neuroendokrini tumori rijetke su neoplazme koje nastaju malignom transformacijom neuroendokrinih stanica koje se nalaze difuzno po cijelom tijelu. Najčešća lokalizacija ovih tumora je probavni sustav. NET mogu biti funkcionalni, što znači da luče hormone i tako dovode do hipersekretornih simptoma, i nefunkcionalni. Pojavnost NET-a većinom je sporadična, ali se mogu javiti i u sklopu nasljednih sindroma, a jedan od njih je i multipla endokrina neoplazija tip 1. MEN 1 je rijetka, autosomno dominantno nasljedna bolest karakterizirana pojavom tumora paratireoidnih žlijezdi, duodenopankreatičnih NET-a te tumorima hipofize. Upravo su NET glavni uzrok smrti MEN 1 pacijenata.

Cilj ovog rada je istražiti pojavnost i prikazati karakteristike NET-a u sklopu MEN 1 sindroma na pacijentima s KBC-a Zagreb pošto takva analiza još ne postoji na Hrvatskoj populaciji pacijenata s MEN 1 sindromom.

Analizirani su podaci svih 11 pacijenata s MEN 1 na KBC-u Zagreb, od kojih ih je 8 razvilo NET. Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava i obrađeni pomoću deskriptivne statistike. Analizirani parametri su dob i spol pacijenata, dob pri dijagnozi MEN 1 sindroma, inicijalna zahvaćenost MEN 1, postojanje HPT-a, NET-a i adenoma hipofize te dob pri dijagnozi svakog zasebno, vrsta i proširenost NET-a, provedene vrste liječenja, vrsta MEN 1 genetske mutacije i obiteljska anamneza MEN 1 sindroma.

Analizom podataka utvrđeno je da je od 11 MEN 1 pacijenata, njih 6 ženskog roda (54,55%). Prosječna dob bolesnika iznosi $48 \pm 14,73$ godina, a medijan je 45 godina. Dijagnoza MEN 1 sindroma postavljena je prosječno sa $45,27 \pm 15,19$ godina, najranije kod pacijentice sa 18 godina, a najkasnije kod pacijentice sa 69 godina. 8 pacijenata (72,73%) razvilo je NET. Samo je 1 NET bio funkcionalni (inzulinom). 8 od 9 NET-a bilo je lokalizirano na gušterači, a 1 na duodenumu. U 3 od 8 pacijenata s NET-om, NET je bio prva manifestacija MEN 1 sindroma, a u ostalih 5 to je bio HPT. Od dijagnoze HPT-a do pojave NET-a prošlo je prosječno $7 \pm 5,05$ godina, s rasponom od 1 do 12 godina. U 3 pacijenta (37,5%) NET je metastazirao i kod sva 3 metastaze su bile prisutne već pri dijagnozi. Za dijagnozu NET-a najčešće korištene slikovne metode bile su MR i CT. Kirurško liječenje provedeno je za 7 NET-a, najčešća operacija bila je distalna splenopankreatektomija.

Ovo istraživanje opisalo je karakteristike NET-a hrvatskih MEN 1 pacijenata i ukazalo na poklapanja i odstupanja od karakteristika drugih populacijskih studija.

KLJUČNE RIJEČI: neuroendokrini tumori, sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1, autosomno dominantni sindrom, HPT, adenom hipofize

SUMMARY

Incidence and characteristics of neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1

Antea Sebešić

Neuroendocrine tumors are rare neoplasms that arise due to a malignant transformation of the neuroendocrine cells. They are most commonly located in the gastrointestinal tract. NET can be functional, meaning they secrete hormones resulting in hypersecretory syndromes, and non-functional. While most NETs are sporadic, they can also be featured in various genetic syndromes, including multiple endocrine neoplasia type 1. MEN 1 is a rare, autosomal dominantly inherited syndrome that is characterized by the occurrence of tumors in the parathyroid glands, duodenopancreatic NETs and tumors of the anterior pituitary. NETs are the main cause of death in MEN 1 patients.

The purpose of this paper is to analyze the incidence and characteristics of NET in MEN 1 patients at the Clinical center Zagreb since there is no example of such research in the Croatian population of MEN 1 patients thus far.

We analyzed the information of 11 MEN 1 patients diagnosed at the Clinical center Zagreb, 8 of whom developed NET. Data were collected using the hospital database and analyzed using descriptive statistics. Information that were analyzed included patients' age, gender, age of diagnosis of MEN 1 syndrome, initial manifestation of MEN 1 syndrome, whether the patients develop HPT, NET and pituitary adenoma and age of diagnosis of each individually, type and dissemination of NET, types of treatment the patients underwent, MEN 1 mutation type and family history of MEN 1 syndrome.

Results showed that out of 11 MEN 1 patients, 6 were female (54,55%). The average age of patients was $48 \pm 14,73$ years and the median was 45 years. Average age of MEN 1 diagnosis was $45,27 \pm 15,19$, the earliest in a patient aged 18 years old and latest in a patient aged 69 years old. 8 patients (72,73%) developed NET. Only 1 NET was functional (insulinoma). 8 out of 9 NET were located in the pancreas and 1 was in the duodenum. In 3 out of 8 NET patients, NET was the first MEN 1 manifestation, and in 5 others the first MEN 1 manifestation was HPT. The onset of NET after the diagnosis of HPT was on average $7 \pm 5,05$ years, ranging from 1 to 12 years. In 3 patients (37,5%), NET metastasized and in all 3 patients they were present at the time of diagnosis. The most used radiology imaging method for diagnosis of NET were MR and CT. Surgical treatment was used in therapy in 7 NETs, the most common procedure was distal splenic pancreatectomy.

This paper describes the characteristics of NET in MEN 1 patients in Croatia and points out similarities and distinctions form other patient populations.

KEY WORDS: Neuroendocrine tumor, multiple endocrine neoplasia type 1, autosomal dominantly inherited syndrome, HPT, pituitary adenoma

1. UVOD

Neuroendokrini tumori heterogena su skupina neoplazmi uzrokovana malignom transformacijom neuroendokrinih stanica koje se nalaze difuzno po cijelom tijelu. Zato ovi tumori mogu imati brojne različite lokalizacije, ali najčešće su lokalizirani u probavnom sustavu (62-67%), a zatim u bronhopulmonalnom sustavu (22-27%) (1, 2).

Iz naziva ovih tumora daje se naslutiti da su karakterizirani svojstvima i neuralnog i endokrinog sustava. Neuralna svojstva proizlaze iz toga što pokazuju fenotipsku sličnost s neuralnim stanicama, vidljivo po njihovim neuroendokrinim markerima kao što su kromogranin A i sinaptofizin. Endokrina svojstva odnose se na sekreciju hormona što može dovesti do raznih hipersekretornih sindroma (2, 3). Ovakvi tumori, sa sposobnošću sekrecije hormona, zovu se funkcionalni, a oni koji tu sposobnost nemaju, nefunkcionalni.

Studije bazirane na SEER registru karcinoma u Sjedinjenim Američkim Državama pokazale su da je incidencija NET-a u porastu zadnjih nekoliko desetljeća, a za to se dijelom smatra odgovornim ranija dijagnoza ovih tumora zbog napretka dijagnostičkih metoda (imunohistokemijskih i radioloških) (4, 5). Pojavnost NET-a većinom je sporadična, ali je do sada opisano više od 10 genetskih sindroma u sklopu kojih se ovi tumori javljaju, a jedan od njih je i multipla endokrina neoplazija tip 1 (3, 6).

MEN 1 sindrom je rijetka, autosomno dominantno nasljedna bolest sa visokom penetracijom, više od 94% do 50-e godine života. Sindrom je karakteriziran nastankom tumora paratireoidnih žlijezdi, enteropankreatičnih NET-a i adenoma hipofize. Uz te tumore, kod nekih pacijenata, također se mogu javiti i druge neoplazme kao što su adrenokortikalni tumori, bronhopulmonalni NET, NET timusa, NET želudca, lipomi, angiofibromi itd. (7).

Prognoza MEN 1 sindroma vrlo je varijabilna. Glavni uzrok smrti ovih pacijenata upravo su neuroendokrini tumori, i to na prvom mjestu NET duodenuma i pankreasa, a na drugom NET timusa (8,9). Razlog toj velikoj smrtnosti leži u tome što neke od metoda liječenja NET-a za ove pacijente nisu uspješne jer se kod njih često javljaju multipli tumori koji i metastaziraju češće od sporadičnih NET-a (3). Također, nefunkcionalni tumori koji ne stvaraju hipersekretorne simptome predstavljaju dijagnostički problem jer su često u vrijeme dijagnoze već u uznapredovanom stadiju. Tako je i studija Pavel i et al. pokazala da se čak 40-50% pacijenata s NET-om već pri dijagnozi prezentira s distalnim metastazama (10).

1.1 Klasifikacija NET-a

Neuroendokrine tumore prvi je opisao njemački patolog Siegfried Oberndorfer početkom 20-og stoljeća i dao im naziv karcinoidi (*carcinoid*, „*carcinoma-like*“) zbog pogrešnog vjerovanja da je riječ o benignim tvorbama. Od tada, naziv karcinoid je napušten jer je dovodio do velikih zabuna među patolozima i liječnicima te je kritiziran kao neprecizan i netočan pošto je zapravo riječ o malignim tumorima koji imaju sposobnost metastaziranja, lokalne invazije i recidiviranja.

Williams i Sandler su 1963. godine predložili podjelu prema embrionalnom podrijetlu tumora. Tako su se ovi tumori dijelili na tumore prednjeg (pluća, želudac, duodenum, gušterača, proksimalni jejunum), srednjeg (distalni jejunum, tanko crijevo, crvuljak, proksimalno debelo crijevo) i stražnjeg crijeva (distalni kolon i rektum) (11). Kritika ove podjele bila je u tome što ne sadrži informacije o invazivnosti i diferencijaciji tumora.

Svjetska zdravstvena organizacija uvela je klasifikaciju neuroendokrinih tumora 1980. godine koja je od tada prošla nekoliko revizija. Na sastanku u Lyonu 2017. godine između SZO i Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) raspravljalo se o 6 glavnih točaka: 1. anatomija tumora, 2. definicija kategorije tumora, 3. definicija obitelji tumora, 4. definicija tipa tumora, 5. definicija podtipa tumora, 6. podjela tumora prema gradusu (12).

1. Anatomija tumora – neuroendokrini tumori mogu nastati na različitim lokalizacijama u tijelu koje imaju različita klinička i patološka svojstva. Zato se klasifikacija tumora razlikuje ovisno o njihovoj lokalizaciji i često se koriste različiti kriteriji i nomenklatura.
2. Kategorije tumora – usvojen je termin neuroendokrine neoplazme (NEN) koji obuhvaća dobro i slabo diferencirane tumore. Ono što definira te neoplazme kao takve na različitim anatomskim lokalizacijama je ekspresija neuroendokrinih markera (npr. kromogranini i sinaptofizin u probavnom sustavu i gušterači, a kromogranini, sinaptofizin i CD 56 u plućima).
3. Obitelj tumora – NEN se dijele na neuroendokrine tumore (NET) koji su dobro diferencirani i neuroendokrine karcinome (NEC) koji su slabo diferencirani. Također, mutacije MEN1, DAXX i ATRX gena specifične su za NET, dok NEC uglavnom imaju TP53 ili RB1 mutacije (13).
4. Tip tumora – za neke tipove tumora nomenklatura je ista kao i za obitelj uz dodatak lokalizacije tumora (npr. pNET- NET gušterače), dok za neke organe, kao što su pluća, tumori različitih gradusa imaju različitu nomenklaturu (naziv karcinoid koji je G1 i atipični karcinoid koji je G2, *tablica 2*).
5. Podtipovi tumora – tumori variraju morfološki.
6. Podjela tumora prema gradusu – NET se dijele u 3 razreda prema njihovoj proliferacijskoj aktivnosti određenoj sa brojem mitozna i proliferacijskim indeksom Ki67 (*tablica 1.*). To su G1 (niski), G2 (srednji) i G3 (visoki). NEC nije potrebno dijeliti prema gradusu jer su uvijek visokog gradusa, G3.

Tablica 1. Klasifikacija NEN gastrointestinalnog i hepatobilijarnog sustava prema SZO, 2019. (13).

Kategorija tumora	Obitelj tumora	Diferencijacija	Gradus	Broj mitozna	Ki67
NEN	NET	Dobro diferencirani	G1	< 2	< 3 %
			G2	2 - 20	3 - 20%
			G3	> 20	> 20 %
	NEC	Slabo diferencirani	G3*	> 20	> 20 %
MiNEN**		Dobro ili slabo diferencirani	Varijabilno (G1-G3)	Varijabilno	Varijabilno

*NEC se ne dijele prema gradusu, automatski se smatraju visokog gradusa, **MiNEN su miješane neuroendokrine neoplazme koje mogu sadržavati endokrine i ne-endokrine komponente (barem 30% svake)

Tablica 2. Klasifikacija NEN pluća prema SZO, 2015. (14).

Obitelj tumora	Naziv tumora	Gradus	Broj mitozna	Ki67
NET	Karcinoid	G1	< 2	< 5 %
	Atipični karcinoid	G2	2 – 10	< 20 %
NEC	Sitnostanični NEC	G3*	>10	50 - 100 %
	Velikostanični NEC	G3*	> 10	40 – 80 %

*NEC se ne dijele prema gradusu, automatski se smatraju visokog gradusa

Klinički, neuroendokrini tumori dijele se na funkcionalne i nefunkcionalne. Smatraju se funkcionalnima kada dovode do kliničkih simptoma uzrokovanih prekomjernom produkcijom hormona, kao što je slučaj kod inzulinoma koji dovodi do hipoglikemije ili gastrinoma koji dovodi do Zollinger-Ellison sindroma (15). Nefunkcionalni tumori ne proizvode hormone pa tako ni simptome hipersekrecije što otežava njihovu dijagnozu. Oni se često prezentiraju u kasnim kliničkim stadijima sa simptomima koje uzrokuje sama veličina tumorske mase ili njegove metastaze. Iako ne proizvode hormone, mogu lučiti neaktivne amine i peptide (16). Kod pacijenata s MEN 1 sindromom najčešće se javljaju nefunkcionalni pNET koji su često i multipli, a njihova otežana dijagnoza i liječenje dovodi do velike smrtnosti tih pacijenata (16, 17).

1.2. Dijagnostika NET-a u sklopu MEN 1 sindroma

Sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1, također poznat kao Wermerov sindrom, karakteriziran je pojavom tumora u 2 ili više endokrinih žlijezdi jednog pacijenta, a najčešće su zahvaćene paratireoidne žlijezde, endokrina gušterača te hipofiza. Riječ je o rijetkom sindromu procijenjene incidencije od 0,25%, ali visoke penetracije, tako da više od 94% pacijenata razvije kliničke i biokemijske manifestacije do petog desetljeća života. U svom

nasljednom obliku, sindrom se nasljeđuje autosomno dominantno, a u 8-14% pacijenata MEN 1 javlja se u sporadičnom obliku.

Prema internacionalnim smjernicama iz 2012. godine, dijagnoza MEN 1 može se postaviti u pacijenta koji zadovoljava 1 od sljedeća 3 kriterija:

1) pojava 2 ili više endokrinih tumora povezanih sa MEN 1 (paratiroidni adenom, enteropankreatični tumor i adenom hipofize)

2) pojava tumora povezanog s MEN 1 sindromom u srodnika u prvom koljenu pacijenta koji ima kliničku dijagnozu MEN 1

3) identifikacija *germline* MEN 1 mutacije u pacijenata koji mogu biti asimptomatični i još nisu razvili biokemijske ili radiološke abnormalnosti koje bi bile pokazatelji razvoja tumora povezanog s MEN 1 (7).

60% pacijenata s MEN 1 sindromom razvije NET, a duodenopankreatični NET glavni su uzrok smrti MEN 1 pacijenata (7,9). Zato se velika važnost pridodaje što ranijoj dijagnozi ovih tumora. Probir MEN 1 pacijenata za NET uključuje provjeru biokemijskih markera i radiološke slikovne metode. Biokemijski markeri su hormoni i amini koji se luče iz enterokromafinih stanica iz kojih NET nastaju. Mogu biti specifični za određeni tumor ili nespecifični, ako im je razina u serumu povišena kod većine neuroendokrinih tumora. Neki od biokemijskih markera specifičnih za GEP-NET su gastrin, glukagon, VIP, inzulin, somatostatin i drugi. Najznačajniji nespecifični markeri su kromogranin A (CgA), neuron specifična enolaza (NSE) i pankreatični polipeptid (PP). Nespecifični markeri su korisni jer mogu biti povišeni i kod pacijenata sa nefunkcionalnim NET.

Kromogranin A najčešće je korišten biokemijski marker NET-a i osjetljivost mu je oko 60%. Može biti povišen i u nekim drugim stanjima kao što su ciroza jetre, pankreatitis, arterijska hipertenzija, kronično zatajenje bubrega, reumatoidni artritis, terapija IPP-om i dr. Razina u serumu korelira sa veličinom i malignošću NET-a. Također, koristan je i za praćenje napretka bolesti i odgovora na liječenje jer je njegov poslijeoperacijski pad dobar prognostički znak (18,19).

Neuron specifična enolaza (NSE) enzim je koji se nalazi u neuronima i neuroendokrinim tumorima, a povišen je u oko 40% NET-a. Rijetko se koristi jer može biti povišen i u drugim ne-endokrinim tumorima kao što su neuroblastom, karcinom prostate te paratiroidni karcinom. Ipak, kombinirana promjena vrijednosti NSE i CgA može dati prognostičke informacije o preživljenju pacijenata s NET-om u uznapredovanom stadiju, a koji su liječeni everolimusom, inhibitorom mTOR serin-treonin kinaze (20).

Pankreatični polipeptid (PP) je oligopeptid kojeg primarno luče PP stanice Langerhansovih otočića gušterače. Smatra se markerom niske osjetljivosti i njegovo povišenje može biti uzrokovano fizičkom aktivnosti, hipoglikemijom te unosom hrane. Ako su vrijednosti PP povišene u kombinaciji s povišenim vrijednostima CgA, osjetljivost za NET ovog markera raste. Također, sniženje PP tijekom liječenja smatra se dobrim prognostičkim pokazateljem (21).

Za dijagnostiku NET-a timusa, drugog najučestalijeg uzroka smrti MEN 1 pacijenata (8), biokemijski markeri nisu korisni te su za probir preporučene radiološke metode (7). Također,

retrospektivne studije pokazale su da biokemijski markeri nisu učinkoviti za ranu dijagnozu NET-a, vjerojatno jer tumori malih dimenzija luče premale količine peptida (22).

Najnovije smjernice veliku važnost pridodaju dijagnostici nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora jer su upravo oni najčešća vrsta NET-a kod MEN 1 pacijenata i najčešći uzrok smrti. Njihova dijagnostika je otežana jer ne dovode do kliničkih simptoma u ranijim stadijima i, iako biokemijski markeri mogu biti povišeni u pacijenata s nfNET, često nisu i to odgađa njihovu dijagnozu. Najučinkovitija metoda dijagnoze nfNET su radiološke metode (7).

Još nije postignut dogovor oko koja je radiološka metoda za probir NET-a kod MEN 1 pacijenata najbolja. Najčešće se koriste, a i smjernice preporučaju, magnetna rezonanca (MR), kompjuterizirana tomografija (CT) i endoskopski ultrazvuk (EUS).

Prednost MR-a je uvijek u tome što se pacijent ne izlaže zračenju, što je osobito bitno kod MEN 1 pacijenata kojima su potrebna česta snimanja i to ponekad od rane dječje dobi. Osjetljivost ove metode ovisi o veličini tumora. 70% pNET-a većih od 2,5 cm vidljivo je na MR-u.

Osjetljivost CT-a kreće se oko 64-81%, a ova metoda može imati i prognostičku vrijednost jer može identificirati karakteristike tumora koje se podudaraju sa višim patološkim gradusom. Vrijednost ove metode je i u tome što može razlikovati metastaze na jetri nastale od NET i one nastale od adenokarcinoma (23).

EUS je najosjetljivija metoda za dijagnozu malih NET-a gušterače, a također omogućava istovremeno uzimanje dijagnostičkog materijala za patohistološku dijagnozu.

Za otkrivanje metastatske bolesti, smjernice navode scintigrafiju somatostatinskih receptora, tzv. oktreoskan, kao najpouzdaniju metodu.

Prema kliničkim smjernicama za MEN 1 sindrom, osobe koje su visokog rizika od razvoja NET-a u sklopu MEN 1 sindroma trebale bi proći biokemijski probir jednom godišnje, a radiološki svake 1-3 godine. Probir treba započeti u ranom djetinjstvu, jer su slučajevi NET-a zabilježeni i kod djece od 5 godina, i nastaviti do kraja života. Pošto dogovor o optimalnoj radiološkoj metodi za probir NET-a još ne postoji, izbor metode ovisi o procjeni liječnika, dostupnosti uređaja i želji pacijenta (7).

1.2. Klinička slika MEN 1 sindroma

MEN 1 sindrom može se ispoljiti u bilo kojoj dobi, od 5 do 81 godine života. Najčešće su zahvaćene paratireoidne žlijezde, gušterača i hipofiza. Uz tumore tih organa, također se mogu javiti adrenokortikalni tumori, lipomi, kolagenomi, meningeomi, NET timusa, pluća i želudca. Sindrom ne pokazuje genotipsko-fenotipsku korelaciju, tako da i članovi iste obitelji mogu imati različite kliničke manifestacije. (7).

Najčešća klinička manifestacija su tumori paratireoidnih žlijezdi koji dovode do primarnog hiperparatireoidizma, a javljaju se u 95% MEN 1 pacijenata. HPT može biti asimptomatski ili se prezentirati sa simptomima umora, letargije, konstipacije, poliurije, polidipsije, bubrežnih kamenaca i osteoporoze. Osteoporoza je teža nego u pacijenata sa sporadičnim HPT, a studije su pokazale da menin, protein kojeg kodira MEN 1 gen, ima

važnu ulogu u regulaciji aktivnosti osteoblasta. Također, HPT kod MEN 1 pacijenata često se dijagnosticira u drugom desetljeću života, puno ranije nego kod sporadičnog HPT (8,24).

Tumore hipofize razvije između 15 i 50% MEN 1 pacijenata. Ovi tumori u MEN 1 pacijenata, za razliku od svojih sporadičnih oblika, češće se javljaju u žena te imaju veću zastupljenost makroadenoma (promjer tumora veći od 1 cm) koji češće pokazuju znakove invazivnosti. Oko 60% tumora hipofize u MEN 1 luče prolaktin (prolaktinomi), 25% luče GH (somatotropinomi), 5% luče ACTH (kortikotropinomi), a ostatak su nefunkcionalni. Također, među ovim tumorima češće su opisani oni koji luče više hormona istovremeno. Simptomi ovih tumora slični su simptomima sporadičnih tumora hipofize, a ovise o lučenom hormonu i veličini tumorske mase. Tako pacijenti mogu imati simptome hiperprolaktinemije (amenoreja, neplodnost i galaktoreja u žena, a impotencija i neplodnost u muškaraca), mogu razviti Cushingovu bolest ili akromegaliju. Također, tumor može pritiskati okolna tkiva te uzrokovati smetnje vida ili hipopituitarizam (7,8,24).

Duodenopankreatični NET, prema nekim podacima, razvije između 30 i 80% MEN 1 pacijenata. Među njima, najčešći su nefunkcionalni NET koji ne dovode do sindroma hipersekrecije, a s time ni do kliničkih simptoma što odgađa njihovu dijagnozu. Oni su glavni urok smrti MEN 1 pacijenata (25). Od funkcionalnih dpNET najčešće se javljaju gastrinomi, inzulinomi, glukagonomi i VIPomi.

Više od 50% funkcionalnih dpNET u MEN 1 sindromu su gastrinomi. Najčešće nastaju iz duodenalne mukoze, često su multipli, spororastući, ali brzo metastaziraju u limfne čvorove i jetru. Uglavnom se dijagnosticiraju u pacijenata starijih od 30 godina, što je oko 20 godina ranije nego kod sporadičnih gastrinoma. Hiperprodukcija gastrinoma dovodi do Zollinger-Ellisonovog sindroma obilježenog stvaranjem peptičnih ulcera i simptoma kao što su abdominalna bol, povraćanje i dijareja (7,17).

Drugi najčešći funkcionalni NET u MEN 1 sindromu je inzulinom (10-30%). Za razliku od svojih sporadičnih oblika, u MEN 1 sindromu inzulinomi se dijagnosticiraju prije 40-e godine, a ponekad i prije 20-e godine života. Hipersekrecija inzulina dovodi do hipoglikemije i klinički se očituje Whippleovom trijadom koja uključuje simptome hipoglikemije, koncentracije glukoze u plazmi $<3,0$ mmol/L i nestanak simptoma nakon povišenja razine glukoze u plazmi. U 10% MEN 1 pacijenata, simptomi inzulinoma su prva manifestacija MEN 1 (24,26).

Glukagonomi se javljaju u manje od 3% MEN 1 pacijenata. Tipični klinički simptomi su nekrolitički migratorni eritem, gubitak na težini, anemija i stomatitis.

VIPomi su izuzetno rijetki u pacijenata s MEN 1 sindromom, a ako se jave klinički se prezentiraju s Verner-Morrison sindromom koji uključuje vodenastu dijareju, hipokalemiju i aklorhidriju (17).

Od ostalih neuroendokrinih tumora koji nastaju u MEN 1 pacijenata valja spomenuti NET timusa, bronhopulmonalni NET i NET želuca.

NET timusa su agresivni, maligni tumori koji se javljaju češće u muških pacijenata. Jedino je studija na Japanskoj populaciji javila veću prevalenciju thNET među ženskim pacijentima (27). Ne luče hormone te njihova dijagnoza ovisi o radiološkim metodama. Ovi tumori su drugi najčešći uzrok smrti MEN 1 pacijenata (28).

Bronhopulmonalni NET javljaju se podjednako u oba spola i imaju indolentni klinički tijek. NET želuca javlja se u MEN 1 pacijenata s Zollinger-Ellisonovim sindromom zbog kronične stimulacije želučanih stanica gastrinom (8).

1.2. Liječenje NET-a u sklopu MEN 1 sindroma

Neuroendokrini tumori pacijenata s MEN 1 sindromom specifični su po tome što su često multipli, agresivniji od sporadičnih NET-a i za vrijeme dijagnoze su često već metastazirali što otežava njihovo liječenje. Desetogodišnje preživljenje pacijenata sa distalnim metastazama je 34% (29). Temelj liječenja ovih tumora počiva na kirurškom uklanjanju tumora ako je ono moguće, kemoterapiji, analogima somatostatina te inhibitorima tirozin kinaze i farmakoterapiji koja kontrolira hormonalnu hipersekreciju funkcionalnih NET-a.

Pitanje kada operirati i koji NET operirati vrlo je kontroverzno. Kod nefunkcionalnih pNET-a, cilj je smanjiti mortalitet od metastatske bolesti, a očuvati tkivo gušterače i kvalitetu života i izbjeći postoperacijske komplikacije. Indikacije za operaciju nfNET su tumor koji je veći od 20 mm ili manji od 20 mm, ali pokazuje značajan rast u razdoblju tijekom praćenja. Zahvat izbora najčešće je Thompsonov zahvat koji uključuje distalnu resekciju gušterače sa enukleacijom tumora u proksimalnoj gušterači ili duodenumu (30).

Funkcionalni tumori uglavnom se liječe operativno, osim ako se ne radi o neresektabilnim multiplim tumorima sa distalnim metastazama. Gastrinomi su jedini funkcionalni NET za koje prvi izbor liječenja nije kirurško, osim ako se ne radi o gastrinomima lokaliziranim na gušterači i većim od 20 mm jer su studije u tom slučaju pokazale da operacija produljuje preživljenje pacijenata. Gastrinom zahtjeva farmakološko liječenje hipersekretornog Zollinger-Ellisonovog sindroma i lijekovi izbora su IPP (omeprazol, lansoprazol) sa ili bez dodatka antagonista H₂ receptora (cimetidin ili ranitidin). Za liječenje hipoglikemije uzrokovane inzulinomom koristi se diazoksid, analog tiazida bez diuretskog djelovanja (30).

Kemoterapija može biti izbor liječenja za inoperabilne tumore ili NET koji su već metastazirali. Koriste se kombinacije streptozotocina, 5-fluorouracila i doksorubicina.

Analozi somatostatina, kao što su oktreatid i lanreotid, također se koriste u liječenju uznapredovanih inoperabilnih tumora. Dovode do smanjenja simptoma karcinoidnog sindroma, stabiliziraju rast tumora i povećavaju kvalitetu života.

U liječenju uznapredovalih, dobro diferenciranih pNET-a učinkovitima su se pokazali i sunitinib, inhibitor tirozin kinaze te everolimus, inhibitor mTOR serin-treonin kinaze. Studije su pokazale da znatno produljuju preživljenje pacijenata bez progresije bolesti (7).

4. CILJ RADA

Cilj ovog rada je istražiti pojavnost i prikazati karakteristike neuroendokrinih tumora u sklopu MEN 1 sindroma na populaciji pacijenata s Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pošto takva analiza još ne postoji na Hrvatskoj populaciji pacijenata s MEN 1 sindromom.

1. ISPITANICI I METODE

U ovo istraživanje uključeni su svi pacijenti s postavljenom dijagnozom MEN 1 sindroma na Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Zavod za endokrinologiju i dijabetes, njih ukupno 11. Podaci su prikupljeni pregledom povijesti bolesti pacijenata u bolničkom informacijskom sustavu (BIS). S obzirom da BIS sadrži medicinske podatke od 2010. godine nadalje, medicinska dokumentacija za zahvate rađene prije te godine nije nam bila dostupna, a to je bio slučaj za kirurški zahvat kod jednog pacijenta. Podaci su analizirani deskriptivnom statistikom.

Od 11 pacijenata sa MEN 1 sindromom na Kliničkom bolničkom centru Zagreb, 5 je muškaraca i 6 žena. Dijagnoza MEN 1 sindroma postavljena je u skladu s internacionalnim smjernicama što znači da pacijenti moraju zadovoljiti jedan od 3 kriterija: 1) pojava 2 ili više endokrinih tumora povezanih sa MEN 1 (paratiroidni adenom, enteropankreatični tumor i adenom hipofize), 2) pojava tumora povezanog s MEN 1 sindromom u srodnika u prvom koljenu pacijenta koji ima kliničku dijagnozu MEN 1 i 3) identifikacija *germline* MEN 1 mutacije u pacijenata koji mogu biti asimptomatični i još nisu razvili biokemijske ili radiološke abnormalnosti koje bi bile pokazatelji razvoja tumora povezanog s MEN 1 (7). Genetska analiza provedena je kod 10 od 11 ispitanika. Za utvrđivanje mutacija u kodirajućoj regiji gena MEN 1 korištena je metoda sekvencioniranja na uređaju Applied Biosystems 3130xl Genetic analyzer / BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit. Nomenklatura korištena za opis mutacija u skladu je sa smjernicama HGVS-a (Human Genome Variation Society). Kod svih 10 pacijenata koji su podvrgnuti genetskoj analizi identificirana je mutacija i preporučeno je genetsko testiranje srodnicima u prvom koljenu.

Od 11 pacijenata s MEN1 sindromom, njih 8 razvilo je NET do trenutka ovog istraživanja, od čega su 4 muškarca i 4 žene. Dijagnoza neuroendokrinih tumora postavljena je na temelju biokemijskih markera i radiološke slike, najčešće korištene radiološke metode bile su MR i CT. Tumori su klasificirani kao funkcionalni i nefunkcionalni. Nefunkcionalnima su smatrani oni tumori koji ne izlučuju hormone.

Prikupljeni podaci uključuju godine rođenja pacijenata, spol pacijenata, dob pri dijagnozi MEN 1 sindroma, inicijalna zahvaćenost MEN 1, postojanje HPT-a, NET-a i adenoma hipofize te dob pri dijagnozi svakog zasebno, vrsta i proširenost NET-a, provedene vrste liječenja, vrsta MEN 1 genetske mutacije i obiteljska anamneza MEN 1 sindroma.

2. REZULTATI

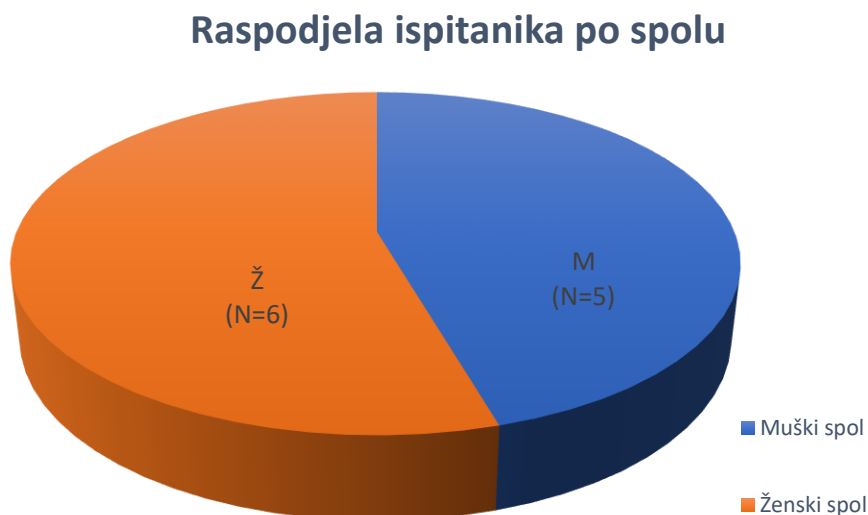
2.1. Opće karakteristike ispitanika

U ovo istraživanje uključeno je svih 11 pacijenata sa dijagnosticiranim MEN 1 sindromom na KBC-u Zagreb, a od toga je 6 žena i 5 muškaraca (*slika 1.*). Najmlađi pacijent je osoba ženskog spola stara 21 godinu, a najstariji je također ženska osoba stara 72 godine. Ukupna prosječna starost pacijenata iznosi 48 (SD \pm 14,73) godina. Medijan dobi muških pacijenata iznosi 41 godinu, a ženskih pacijenata 58,5 godina, dok je ukupni medijan dobi 45 godina.

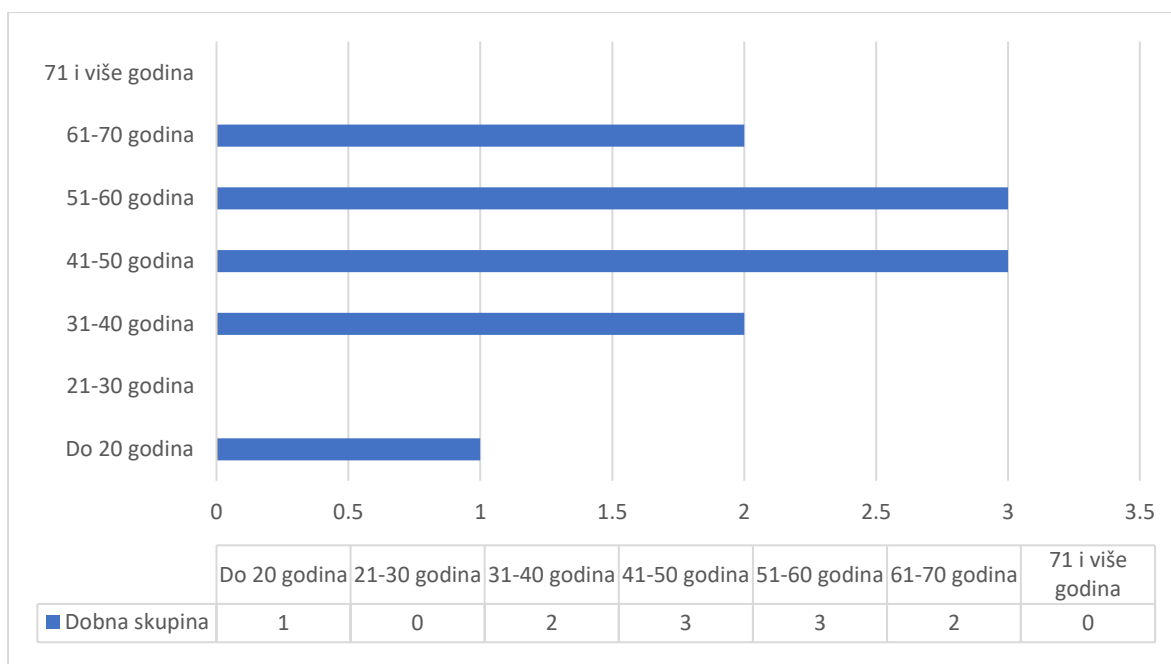
Raspon dobi pri dijagnozi MEN 1 sindroma kod ovih pacijenata bio je 18-69 godina s ukupnom prosječnom dobi pri dijagnozi od 45,27 (SD \pm 15,19) godina i medijanom od 42 godine. Najviše pacijenata je pri dijagnozi MEN 1 pripadalo u dobne skupine od 41 do 50-e godine i od 51 do 60-e godine (*slika 2.*). Prosječna dob pri dijagnozi u muškaraca iznosila je 39,2 (SD \pm 9,03) godine (medijan 41 godina), a u žena 50,33 (SD \pm 18,13) godine (medijan 56 godina). Ovi podaci prikazani su u tablici 1.

Među tih 11 pacijenata, njih 4 (36,36%) ima pozitivnu obiteljsku anamnezu MEN1 sindroma, a radi se o 3 različite obitelji. Prosječna dob pri dijagnozi u tih pacijenata iznosila je 38 (SD 18,20) godina, s medijanom od 36,5 godina i rasponom od 18 do 61 godine.

Slika 1. Raspodjela ispitanika po spolu



Slika 2. Raspodjela dobi pri dijagnozi MEN 1



Tablica 1. Dobne i spolne karakteristike ispitanika

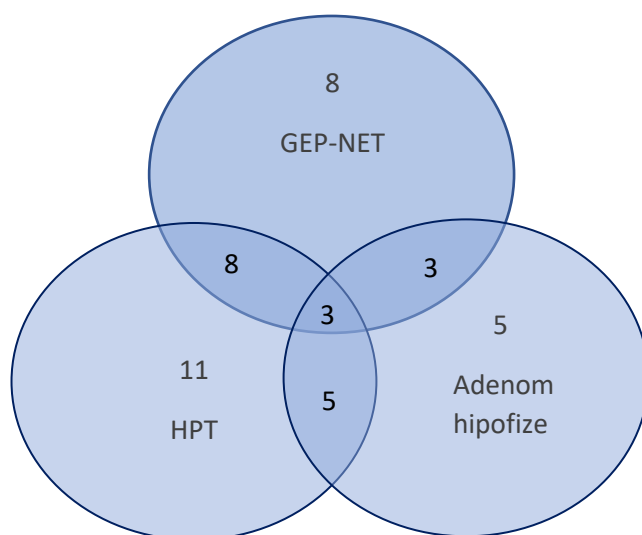
	Svi ispitanici (N=11)	Muškarci (N=5)	Žene (N=6)
Prosječna dob (godine)	48 (SD ± 14,73)	41,8 (SD ± 6,83)	53,17 (SD ± 18,06)
Medijan dobi (godine)	45	41	58,5
Prosječna dob pri dijagnozi MEN1 (godine)	45,27 (SD ± 15,19)	39,2 (SD ± 9,03)	50,33 (SD ± 18,13)
Medijan dobi pri dijagnozi MEN1 (godine)	42	41	56

2.2.GEP-NET

Od ukupno 11 pacijenata, njih 8 (72,73%) razvilo je neki oblik neuroendokrinog tumora, od toga 4 muškarca i 4 žene. Kod jedne pacijentice javila su se 2 različita pNET-a, 1 funkcionalni i 1 nefunkcionalni, u razmaku od 40 godina (funkcionalni inzulinom sa 14, a nefunkcionalni sa 54 godine).

U ni jednog pacijenta GEP-NET nije bio jedina manifestacija MEN1 sindroma pošto su svi pacijenti (N=11) razvili HPT. Točnije, u svih 8 slučajeva GEP-NET bio je povezan sa HPT, a u 3 i sa HPT i sa adenomom hipofize (*slika 3.*).

Slika 3. Prevalencija GEP-NETa, HPT-a i adenoma hipofize. Broj pacijenata sa 2 ili 3 karakteristike MEN1 sindroma prikazan je u križanim dijelovima krugova



Među našim pacijentima, pacijent kojem je NET dijagnosticiran u najmlađoj dobi je ženska osoba koja je pri dijagnozi imala 14 godina, dok je najstariji pacijent pri dijagnozi bila ženska osoba od 69 godina. Medijan dobi pri dijagnozi NET-a naših pacijenata iznosi 45 godina, s prosječnom dobi od 46 godina ($SD \pm 16,30$).

U 3 pacijenta NET se javio kao prva manifestacija MEN 1 sindroma, od toga u 1 pacijenta istovremeno sa HPT. U ostalih 5 pacijenata sa NET-om, prvi simptom MEN 1 bio je HPT i prosječno vrijeme između pojave HPT-a i NET-a kod njih iznosi 7 godina ($SD \pm 5,05$), s rasponom od 1 do 12 godina i medijanom od 7 godina (*tbl 2.*).

Tablica 2. Vremensko razdoblje između pojave HPT-a i NET-a. Plavo su označeni pacijenti sa HPT-om kao prvim simptomom MEN 1, a crveno oni kojima je to bio samo NET ili NET i HPT istovremeno

MEN 1 Pacijenti s NET-om	Dob dijagnoze HPT (A) (godine)	Dob dijagnoze NET (B) (godine)	Vrijeme između A i B (godine)
1	51	63	12
2	40	52	12
3	35	42	7
4	42	45	3
5	40	41	1
6	69	69	0
7	36	34	-2
8	47	14 i 54	-33 i 7

Među 4 pacijenta s pozitivnom obiteljskom anamnezom MEN 1 sindroma, njih 3 razvilo je NET (75%) do trenutka ovog istraživanja. Raspon dobi pri dijagnozi NET-a tih pacijenata bio je 34-63 godine, s medijanom od 45 godina.

Od 9 neuroendokrinih tumora koji su se javili kod ovih 8 pacijenata, njih 8 je nefunkcionalno (88,9%), a 1 je funkcionalni (11,1%) i radi se o inzulinomu.

8 NET-a primarno su bili lokalizirani na gušterači (pNET), a 1 na duodenumu (dNET). 5 tumora bilo je ograničeno samo na gušteraču, 1 je uz gušteraču infiltrirao i veliku krivinu želudca, a 1 je uz gušteraču infiltrirao i stijenku duodenuma i koledohusa, dok je dNET bio ograničen samo na duodenum. U 3 pacijenta (37,5%) NET je metastazirao, i to u 2 pacijenta (75%) u jetru, a u 1 (25%) u jetru, limfne čvorove i u kosti. Kod sva 3 pacijenta, pri dijagnozi NET-a metastaze su već bile prisutne.

U Tablici 3. navedene su karakteristike pojedinih tumora, osim za inzulinom za kojeg u sustavu nema podataka, uključujući njihovu predoperacijsku veličinu, točnu lokalizaciju i proliferacijski indeks Ki67% dobiven poslijeoperacijskom patohistološkom obradom. Veličina NET-a kretala se u rasponu od 3 do 74 mm, s prosječnom veličinom od 20,73 mm, a proliferacijski indeks kretao se u rasponu od 1 do 18%, s prosječnom vrijednosti od 6,86%.

Lokalizacija pNET-a je u 4 slučajeva bila u repu, u 3 u glavi, a u 2 u trupu. Kod 2 pacijenata radilo se o multiplim NET-ovima (25%).

Tablica 3. Karakteristike NET-a kod MEN 1 pacijenata

	NET gušterače (pNET)			NET duodenuma (dNET)	Infiltrira okolne strukture	Metastaze			Veličina NET-a (mm)	Ki67 (%)
	Glava	Trup	Rep			Jetra	LČ	Kosti		
1	-	-	+	-	-	+	+	+	12	8
2	-	-	+	-	-	+	-	-	3	5
3	-	-	+	-	-	+	-	-	30	15
4	+	-	-	-	+	-	-	-	20	7
5	++	-	-	-	-	-	-	-	6, 9	NP
6	-	+	-	-	-	-	-	-	15	1
7	-	-	-	+	-	-	-	-	9	4
8	+	+	+	-	+	-	-	-	15, 74, 35	Do 5

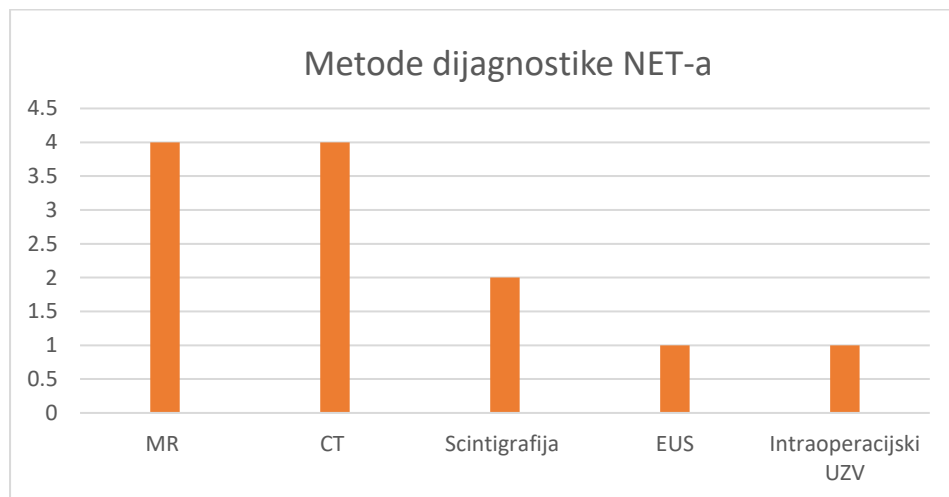
LČ-limfni čvorovi, Ki67-proliferacijski indeks, NP-nema podataka u sustavu. U tablicu nije uvršten 1 NET (inzulinom) jer za njega podaci u sustavu nisu dostupni.

2.2.1. Dijagnostika NET-a

3 pacijenta koji su razvili NET, dijagnozu MEN 1 imali su prije pojave NET-a te je NET dijagnosticiran redovitim praćenjem tih pacijenata pomoću MR snimaka i razine kromogranina A. U ostalih 5 pacijenata radi se o slučajnom nalazu. Kromogranin A bio je povišen u 5 od 8 pacijenata i vrijednosti su mu se kretale od 105 do 900 µg/L s medijanom 625 µg/L. U 3 pacijenta sa metastatskom bolesti, kromogranin A bio je povišen kod 2 (66,67%).

Od slikovnih dijagnostičkih metoda korištene su magnetna rezonanca (MR) kod 4 pacijenata (50%), kompjuterizirana tomografija (CT) kod 4 pacijenta (50%), scintigrafija kod 2 pacijenta (25%), endoskopski ultrazvuk (EUS) kod 1 pacijenta (12,5%) te intraoperacijski UZV kod 1 pacijenta (12,5%).

Slika 4. Metode dijagnostike NET-a



2.2.1. Liječenje NET-a

7 NET-a liječeno je kirurški. Najčešća operacija bila je distalna splenopankreatektomija koja je provedena u 3 pacijenta (37,5% pacijenata s NET-om) i u 2 od ta 3 pacijenta bila je praćena metastazektomijom jetre. Također, kolecistektomija je izvedena u 3 pacijenta (37,5%). U 2 pacijenta (25%) izvedena je duodenopankreatektomija koja je u jednom slučaju uključivala i splenektomiju i limfadenektomiju, a polipektomija duodenuma izvedena je kod 1 pacijenta. Za 1 pacijenta u bazi podataka navodi se samo „operacija inzulinoma“. Podaci su navedeni u tablici 4.

Tablica 4. Vrste operacija provedenih u liječenju NET-a

Naziv operacije	Broj pacijenata operiranih tom operacijom
Distalna splenopankreatektomija	3
Metastazektomija jetre	2
Kolecistektomija	3
Duodenopankreatektomija	2
Splenektomija	1
Limfadenektomija	1
Polipektomija duodenuma	1
Operacija inzulinoma	1

Farmakološko liječenje NET-a provedeno je u 3 pacijenata koji su primali sandostatin, analog somatostatina. Za 1 NET to je bio jedini oblik liječenja. Kod 1 pacijenta sandostatin je prekinut i uveden je everolimus, inhibitor mTOR serin-treonin kinaze. Kod tog pacijenta je također izvedena transarterijska kemoembolizacija (TACE) jetrenih metastaza.

2.3. Genetske mutacije u pacijenata s MEN 1 sindromom

U 10 (90,90%) pacijenata genetskim testiranjem identificirana je mutacija MEN1, dok za jednog pacijenta nije nađen podatak u bolničkom informacijskom sustavu. U 2 pacijenta koji su u bliskom srodstvu identificirana je ista mutacija (c.358-360 delAAG), a u 2 pacijenta koji nisu u srodstvu također je nađena ista mutacija (c.1546dupC). U jednog pacijenta nađene su 2 različite mutacije (c.1252G>A, c.512G>A).

Najčešći oblik mutacije identificiran kod ovih pacijenata je jednonukleotidna varijabilnost (SNV) nađena kod 4 pacijenta (40%), zatim delecija također identificirana kod 4 pacijenta (40%), od kojih je jedna ista delecija nađena kod 2 pacijenta, a također je i jedna duplikacija nađena kod 2 različita pacijenta (20%). (tbl 3.)

Tablica 3. Vrste mutacija identificiranih u ispitanika

Mutacija	Broj pacijenata s mutacijom
c.358-360 delAAG	2
c.1546dupC	2
C.446-1G>A	1
c.654G>T	1
c.1252G>A	1
c.512G>A	1
c.1243C>T	1
c.208 delG	1
c.1546dupC	1
c.292del	1
Ukupni broj mutacija = 10	

3. RASPRAVA

Analizirali smo karakteristike neuroendokrinih tumora u sklopu MEN 1 sindroma pacijenata s KBC-a Zagreb. Spolna struktura naše grupe pacijenata odgovara i drugim populacijskim studijama provedenim na MEN 1 pacijentima u Europi (31-33), tj. nešto je veća zastupljenost ženskih pacijenata, iako bi zbog autosomno dominantnog načina nasljeđivanja sindroma pomislili da će incidencija biti podjednaka. MEN 1 sindrom dijagnosticiran je sa prosječno 45,3 godina (medijan 42 godine), nešto kasnije od Poljske i Italije gdje je dijagnoza postavljena sa prosječno 37,9 i 41,6 godina (31,32). 36,36% naših pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu MEN 1 sindroma te je prosječna dob pri dijagnozi tih pacijenata 38 godina, skoro 10 godina ranije od ostalih ispitanika. Pozitivna obiteljska anamneza protektivna je čimbenik na rizik od smrti jer omogućuje raniju dijagnozu MEN 1, a time i redovite kontrole i probire za tumore jer poznato je da su NET glavni uzrok smrti MEN 1 pacijenata (9).

72,73% pacijenata razvilo je GEP-NET, što je viša incidencija nego što su pokazale studije u Europi i Japanu gdje su incidencije 50-60% (27,31-33). Ni jedan pacijent nije razvio NET nekog od drugih sustava, iako se u sklopu MEN 1 sindroma mogu očekivati i bronhopulmonalni NET te NET timusa koji je i na drugom mjestu po uzroku smrti, iza duodenopankreatičnog NET-a (8,9).

Većina NET-ova, 8 od 9, bilo je lokalizirano na gušterači (pNET), a jedan na duodenumu (dNET), što se slaže i sa europskim studijama gdje je velika većina NET-a lokalizirana upravo na gušterači (31-33). Najčešća lokalizacija pNET-a bila je na repu gušterače. Ni u jednog pacijenta, NET nije bio jedina klinička manifestacija MEN 1 sindroma. Najčešći fenotip je kombinacija HPT/GEP-NET (u 72,73% pacijenata).

Što se tiče funkcionalnosti NET-ova u našoj populaciji, 88,89% GEP-NET-a je bilo nefunkcionalno što odgovara podacima iz literature koji navode nefunkcionalne NET kao najčešće oblike NET-a u MEN 1 (25). Samo je jedan pacijent razvio funkcionalni NET i radilo se o inzulinomu. Taj podatak odstupa od većine drugih populacijskih istraživanja, koja kao najučestaliji funkcionalni tumor navode gastrinom (27,32,33,). To odstupanje vjerojatno je posljedica malog uzorka naših pacijenata, a razlog tome je niska prevalencija MEN 1 sindroma. Također, postoji mogućnost da se neki pacijenti sa funkcionalnim tumorima liječe kod kirurga ili drugih specijalista te to pridonosi nižoj incidenciji među našim podacima. Studija iz Poljske također je javila inzulinom kao najčešći funkcionalni NET njihovih pacijenata, a kao jedan od razloga manje zastupljene dijagnoze gastrinoma predlažu niži postotak korištenja EUS u dijagnozi u jednoj njihovoj ustanovi, a EUS je najtočnija dijagnostička metoda za dijagnozu pNET (31). Za dijagnozu NET-a naših pacijenata EUS je korišten u samo 25%, dok su najčešće korištene slikovne metode bile MR i CT.

Liječenje je kod 77,78% bolesnika bilo kirurško, što je dosta češće od ostalih studija u Europi gdje je postotak tek nešto veći od 50% (31-33). Najčešće izvedena operacija bila je distalna splenopankreatektomija. Analozima somatostatina liječeno je 33,33% NET-a. Taj se postotak u drugim istraživanjima kretao od 15% do 39,92 % (31,33).

Prosječna dob pri dijagnozi NET-a iznosi 46 godina sa medijanom od 45 godina. Te dobi približno se poklapaju sa dobi dijagnoze MEN 1 sindroma kod naših pacijenata što znači da je dijagnoza MEN 1 često postavljena tek s pojavom NET-a. NET je bio prvi simptom MEN 1 sindroma u 3 pacijenta, a u ostalih 5 koji su razvili NET, prvi simptom MEN 1 bio je HPT. Od pojave HPT-a do pojave NET-a prošlo je u rasponu od 1 do 12 godina. To pokazuje da sve pacijente sa HPT-om treba razmotriti u smislu dijagnoze MEN 1 jer imaju rizik od stvaranja NET-a i više godina od dijagnoze HPT-a. NET u sklopu MEN 1 su agresivni, često multipli tumori zbog čega teže odgovaraju na liječenje te su pri dijagnozi često već u uznapredovanom stadiju i to ih sve čini glavnim uzrokom smrti MEN 1 pacijenta. To potvrđuju i naši podaci gdje je 37,5% pacijenata razvilo metastatsku bolest i svi ti pacijenti su pri dijagnozi NET-a već imali diseminirani oblik bolesti. Također, 25% pacijenata razvilo je multipli NET.

Smanjenje intervala između pojave prve kliničke manifestacije MEN 1 i dijagnoze samog sindroma ključna je za duže preživljenje pacijenata, osobito kod pacijenata koji će razviti NET. Najuspješnija dijagnoza MEN 1 pacijenata koji se prvo prezentiraju sa HPT bila bi genetskom analizom. Ta metoda je tek odnedavno dostupna u Hrvatskoj što je od tada povećalo dijagnostiku ovog sindroma. Ipak, metoda je skupa, a i pacijenti joj ponekad nisu skloni. Probir pacijenata sa HPT na NET mogao bi se zatim provoditi biokemijskim i slikovnim metodama. Kromogranin A bio je pozitivan u 62,5 % naših pacijenata s NET-om. Od slikovnih metoda za dijagnostiku NET-a najčešće su bili korišteni MR i CT. Istraživanja su pokazala da je EUS najosjetljivija metoda za dijagnozu pNET-a, koji su i najčešći tumori u MEN 1 pacijenata, te bi se ta metoda trebala češće uvesti u praksu (34). Prema našim podacima, probir pacijenata sa HPT na NET u sklopu MEN 1 sindroma smisleno je raditi i više od desetljeće nakon postavljene dijagnoze HPT-a.

8. ZAKLJUČAK

Prema analiziranim podacima, neuroendokrini tumori u sklopu MEN 1 sindroma pacijenata u Hrvatskoj po nekim se karakteristikama poklapaju sa drugim populacijskim studijama u Europi. To uključuje nefunkcionalni GEP-NET kao najčešći tip NET-a u MEN 1 sindromu. Ipak, nalazimo i neka odstupanja po tome što se NET javio u većem postotku MEN 1 pacijenata od drugih populacija, nije bilo zabilježen niti jedan thNET i jedini funkcionalni NET bio je inzulinom, dok druge studije javljaju gastrinom kao najčešći funkcionalni NET.

Analiza je također pokazala da su pacijenti s NET-om najčešće kao prvi simptom MEN 1 sindroma razvili HPT i to od 1 do 12 godina prije razvoja NET-a, a dijagnozu MEN 1 sindroma često su dobivali tek s pojavom NET-a. To ukazuje na veliku važnost probira pacijenata s HPT na MEN 1 sindrom i NET povezane s njim.

Iako je MEN 1 rijedak sindrom, njegova velika penetrancija od 94% do petog desetljeća života i visoka smrtnost od posljedica NET-a daju veliku potrebu za skupljanjem informacija i znanja o ovim pacijentima sa svrhom poboljšanja njihove dijagnostike i liječenja. Da bi omogućili što potpuniji opis hrvatske populacije tih pacijenata, potrebne su daljnje studije sa većim uzorkom pacijenata.

9. ZAHVALA

Zahvaljujem svojim roditeljima, Ranki i Vinku, na kontinuiranoj podršci tijekom života pa tako i studija. Također, svojim prijateljicama Heleni, Ivi, Katarini i Luciji neopisivo hvala što su uvijek tu uz mene.

Posebno zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Tini Dušek na uloženom vremenu i trudu za sve savjete i pomoć pri pisanju ovog rada.

10. LITERATURA

- 1) Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208.
- 2) Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017 Dec;19(12):991-1002. doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29091800; PMCID: PMC5678742.
- 3) Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer*. 2017 Sep;24(9):R315-R334. doi: 10.1530/ERC-17-0012. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28710117.
- 4) Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3063-72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377. PMID: 18565894.
- 5) Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 28448665; PMCID: PMC5824320.
- 6) Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jun;174(6):R275-90. doi: 10.1530/EJE-15-0972. PMID: 27165966.
- 7) Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22723327.
- 8) Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med*. 2018 Sep;47(9):722-731. doi: 10.1016/j.lpm.2018.03.005. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29909163.
- 9) Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzniewski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg*. 2010 Feb;34(2):249-55. doi: 10.1007/s00268-009-0290-1. PMID: 19949948.

- 10) Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85. doi: 10.1159/000443167. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26731013.
- 11) WILLIAMS ED, SANDLER M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963 Feb 2;1(7275):238-9. doi: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6. PMID: 14000847.
- 12) Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, de Krijger RR, Dietel M, El-Naggar AK, Fernandez-Cuesta L, Klöppel G, McCluggage WG, Moch H, Ohgaki H, Rakha EA, Reed NS, Rous BA, Sasano H, Scarpa A, Scoazec JY, Travis WD, Tallini G, Trouillas J, van Krieken JH, Cree IA. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018 Dec;31(12):1770-1786. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30140036; PMCID: PMC6265262.
- 13) Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895.
- 14) Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017 Aug;29:11-16. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28807335.
- 15) Inzani F, Rindi G. Introduction to neuroendocrine neoplasms of the digestive system: definition and classification. *Pathologica*. 2021 Feb;113(1):1-4. doi: 10.32074/1591-951X-227. PMID: 33686304.
- 16) Chen M, Van Ness M, Guo Y, Gregg J. Molecular pathology of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):182-8. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.018. PMID: 22943010; PMCID: PMC3418536.
- 17) Singh G, Mulji NJ, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2020 Dec 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30725665.
- 18) Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009 Nov;38(8):876-89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77. Erratum in: *Pancreas*. 2010 Jan;39(1):117. Woltering, Gene [corrected to Woltering, Eugene A]. PMID: 19855234.
- 19) Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Mar;40(1):111-34, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.001. PMID: 21349414.
- 20) Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke MH, Hoosen S, St Peter J, Cherfi A, Öberg KE. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with

- advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3741-9. doi: 10.1210/jc.2011-0666. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21994954.
- 21) Bocchini M, Nicolini F, Severi S, Bongiovanni A, Ibrahim T, Simonetti G, Grassi I, Mazza M. Biomarkers for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PanNENs) Management-An Updated Review. *Front Oncol.* 2020 May 27;10:831. doi: 10.3389/fonc.2020.00831. PMID: 32537434; PMCID: PMC7267066.
- 22) Marx SJ. Recent Topics Around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1296-1301. doi: 10.1210/jc.2017-02340. PMID: 29897580; PMCID: PMC6276662.
- 23) Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Sep;18(9):837-860. doi: 10.1080/14737140.2018.1496822. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29973077; PMCID: PMC6283410.
- 24) McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J.* 2019 Aug;49(8):954-961. doi: 10.1111/imj.14394. PMID: 31387156.
- 25) Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Chayvialle JA, Calender A, Proye CA. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 2006 Feb;243(2):265-72. doi: 10.1097/01.sla.0000197715.96762.68. PMID: 16432361; PMCID: PMC1448903.
- 26) Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J.* 2012;59(10):859-66. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0173. Epub 2012 Jun 16. PMID: 22785103.
- 27) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M; MEN Consortium of Japan, Fukushima T, Hanazaki K, Hirakawa S, Igarashi T, Iwatani T, Kammori M, itKatabami T, Katai M, Kikumori T, Kiribayashi K, Koizumi S, Midorikawa S, Miyabe R, Munekage T, Ozawa A, Shimizu K, Sugitani I, Takeyama H, Yamazaki M. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Apr;76(4):533-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04227.x. PMID: 21950691.
- 28) Ito T, Igarashi H, Uehara H, Berna MJ, Jensen RT. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore).* 2013 May;92(3):135-181. doi: 10.1097/MD.0b013e3182954af1. PMID: 23645327; PMCID: PMC3727638.
- 29) Pieterman CR, Conemans EB, Dreijerink KM, de Laat JM, Timmers HT, Vriens MR, Valk GD. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis.

- Endocr Relat Cancer. 2014 May 6;21(3):R121-42. doi: 10.1530/ERC-13-0482. PMID: 24389729.
- 30) Niederle B, Selberherr A, Bartsch D, Brandi ML, Doherty GM, Falconi M, Goudet P, Halfdanarson TR, Ito T, Jensen RT, Larghi A, Lee L, Oberg K, Pavel M, Perren A, Sadowski SM, Tonelli F, Triponez F, Valk GD, O'Toole D, Scott-Coombes D, Thakker RV, Thompson GB, Treglia G, Wiedenmann B. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) and the Pancreas - Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology*. 2020 Sep 24. doi: 10.1159/000511791. Epub ahead of print. PMID: 32971521.
- 31) Soczomski P, Jurecka-Lubieniecka B, Rogozik N, Tukiendorf A, Jarzab B, Bednarczyk T. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Poland: a two-centre experience. *Endokrynol Pol*. 2019;70(5):385-391. doi: 10.5603/EP.a2019.0031. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31274185.
- 32) Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, Cetani F, Cioppi F, Colao A, Davì MV, Faggiano A, Fanciulli G, Ferolla P, Ferone D, Fossi C, Giudici F, Gronchi G, Loli P, Mantero F, Marcocci C, Marini F, Masi L, Opocher G, Beck-Peccoz P, Persani L, Scillitani A, Sciortino G, Spada A, Tomassetti P, Tonelli F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017 Nov;58(2):349-359. doi: 10.1007/s12020-017-1234-4. Epub 2017 Jan 28. PMID: 28132167.
- 33) Marini F, Giusti F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1: extensive analysis of a large database of Florentine patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Nov 14;13(1):205. doi: 10.1186/s13023-018-0938-8. PMID: 30428914; PMCID: PMC6237029.
- 34) van Treijen MJC, van Beek DJ, van Leeuwaarde RS, Vriens MR, Valk GD. Diagnosing Nonfunctional Pancreatic NETs in MEN1: The Evidence Base. *J Endocr Soc*. 2018 Jul 31;2(9):1067-1088. doi: 10.1210/js.2018-00087. PMID: 30202829; PMCID: PMC6125714.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 04. 04. 1996. godine u Zagrebu. 2010. godine završila sam osnovnu školu Brestje, a 2014. godine opću gimnaziju u Srednjoj školi Sesvete i iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sam sudjelovala na studentskim kongresima Zagreb International Medical Summit (ZIMS) 2019. godine, gdje sam autor sažetka prikaza slučaja pod nazivom „Androgenetic alopecia as the presenting sign of an ovarian Leydig cell tumor“, a koautor sažetka „Acute psychosis caused by cortisol secreting adrenocortical carcinoma“, i na kongresu Croatian Student Summit (CROSS) 2020. godine na kojem sam kao autor predstavila sažetak pod nazivom „Refractory postoperative hypocalcemia as the only sign of Celiac disease in an adult woman“, a koautor sam sažetka „Infection of sellar region imitating pituitary macroadenoma“. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno španjolskim te poznajem osnove talijanskog jezika. Uz to imam položenu I. razinu hrvatskog znakovnog jezika. Područja mog interesa su endokrinologija i ginekologija.