

## Trudności w rozpoznawaniu i leczeniu MEN 1

Janusz Krassowski

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

### Streszczenie

Zespół MEN 1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1) jest rzadką patologią, w której występują mnogie zmiany proliferacyjne (hiperplazja, gruczolaki i raki) kilku narządów wewnętrznego wydzielania), najczęściej dotyczące przytarczyc, przewodu pokarmowego oraz przysadki. W Klinice Endokrynologii CMKP w latach 1982 – 2004 obserwowano 26 pacjentów z zespołem MEN 1 należących do 19 rodzin. Rozpoznanie MEN 1 oparto na konsensusie z Gubbio (JCEM 86: 5658-5671, 2001). Średni wiek chorych w chwili rozpoznania MEN 1 wynosił 35 lat. Najczęstszą patologią była nadczynność przytarczyc, którą rozpoznano u 25 z 26 chorych (96%). Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego stwierdzono u 20 chorych (77%), natomiast guzy przysadki u 18 z 26 chorych (70%). Najczęstszymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego były guzy nieczynne hormonalnie (n=9), następnie insulinoma (n=7) i gastrinoma (n=4). Najczęstszym guzem przysadki był prolactinoma (n=12, 67%). Trzech pacjentów zmarło w okresie obserwacji – wszyscy z powodu uogólnionego procesu nowotworowego wywodzącego się z przewodu pokarmowego (w 2 przypadkach – gastrinoma, w 1- rakiowiak foregut).

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zespole MEN 1 nie jest łatwe i wymaga wnikliwej analizy całości obrazu klinicznego w każdym indywidualnym przypadku.

Własne doświadczenie oraz przegląd piśmiennictwa pozwalają na następujące obserwacje, które wydają się istotne w rozpoznawaniu i leczeniu MEN 1:

1. W każdym przypadku patologii, która może być potencjalnie elementem MEN 1 należy myśleć o MEN 1. Poszczególne patologie ujawniają się często po 40 rż i później.
2. Guzy w MEN 1 są zazwyczaj mnogie, co determinuje postępowanie (n.p. bardziej rozległe leczenie chirurgiczne).
3. W badaniach przesiewowych najistotniejsze znaczenie ma oznaczanie poziomu Ca<sup>++</sup>, PP, CgA i prolaktyny.
4. Echoendoskopia jest najbardziej czułą metodą w lokalizacji guzów neuroendokrynnych trzustki.
5. Wyniki leczenia chirurgicznego guzów MEN 1 są gorsze niż wyniki leczenia guzów sporadycznych.
6. Rokowanie w MEN 1 zależy przede wszystkim od rodzaju guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego.
7. Nie wykazano jak dotychczas korelacji genotyp/fenotyp w MEN 1.

Reasumując należy podkreślić, że zespół MEN 1 jest patologią, w której wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie może w znaczący sposób poprawić rokowanie.

**Słowa kluczowe:** MEN 1, patogeneza, rozpoznawanie, leczenie



Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa  
Szpital Bielański  
ul. Ceglowska 80  
01-809 Warszawa

MEN 1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1), wcześniej określany jako zespół MEA 1 (Multiple Endocrine Adenomatosis type 1) lub jako zespół Wermera, jest zespołem klinicznym charakteryzującym się występowaniem nowotworów lub hiperplazji przytarczyc, trzustki i dwunastnicy oraz przysadki. Pierwszy opis MEN 1 zawdzięczamy Erdheimowi, który w 1903 roku w czasie badania autopsyjnego chorego z akromegalią stwierdził obecność gruczolaków przytarczyc. W 1954 roku Wermer udokumentował tło genetyczne tego zespołu.

Częstość występowania MEN 1 nie jest znana, jest jednak prawdopodobnie znacznie częstsza niż dotychczas się wydawało. Cechy sugerujące MEN obserwuje się w 0,25% autopsji. Większość chorych zachoruje przed 40 rż, najczęściej w 2 i 3 dekadzie życia. Obraz kliniczny MEN jest bardzo zróżnicowany, a objawy mogą być bardzo dyskretne, co utrudnia rozpoznanie.

Najbardziej charakterystyczną cechą MEN 1 jest wieloogniskowość zmian nowotworowych

w zajęтым narządzie. Gruczolaki przytarczyc są z reguły mnogie. Również guzy trzustki w zespole MEN 1 są mnogie, średnio 3-4 u jednego pacjenta. Mnogość gruczolaków (nowotworów) w istotny sposób determinuje postępowanie terapeutyczne, które różni się od postępowania w sporadycznych guzach. Leczenie operacyjne w MEN jest bardziej radykalne, natomiast w niektórych przypadkach, n.p. w gastrinoma racjonalną alternatywą dla leczenia chirurgicznego jest leczenie farmakologiczne.

Komórki guzów MEN 1 (poza tłuszczakami) należą do systemu APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) i mają w związku z tym wiele wspólnych, charakterystycznych cech. Guzy MEN 1 są często wielohormonalne, chociaż klinicznie mogą być nieczynne. Mogą też wykazywać ektopową produkcję hormonalną. W efekcie obraz kliniczny MEN 1 jest bardzo zróżnicowany i zmienny w czasie, a diagnostyka i leczenie nie jest łatwe [1, 2].

## Patogeneza

W 1997 roku po wielu latach poszukiwań zlokalizowano gen MEN 1 na chromosomie 11 (11q13). Gen MEN 1 ma 10 eksonów i koduje białko *menin*, którego budowa nie wykazuje istotnej homologii z dotychczas znanymi białkami. W ciągu kilku lat od identyfikacji genu MEN 1 opisano kilkaset mutacji. W przeciwieństwie do genu MEN 2 charakterystyczny jest brak tzw. „gorących miejsc” (hot spots), tzn. mutacje mogą występować praktycznie w całym genie (poza pierwszym eksonem). Najczęstszym miejscem mutacji jest ekson 2 i 10. Do tej pory nie udało się wykazać korelacji genotyp-fenotyp w zespole MEN 1 [2, 3]

## Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu MEN 1 nie jest łatwe i polega na rozpoznaniu kolejnych patologii układających się w charakterystyczny obraz kliniczny. Patologie związane z MEN 1 ujawniają się zwykle kolejno, co kilka-kilkanaście lat, wyjątkowo jednocześnie. Obecnie zespół MEN 1 jest najczęściej rozpoznawany w czasie badań członków rodziny dotkniętej chorobą. Rzadziej rozpoznaje się MEN 1 w czasie rozszerzonej diagnostyki hormonalnej przy podejrzeniu MEN 1, co ma miejsce w przypadkach wcześniejszego rozpoznania jednej z patologii występującej w MEN 1 (nadczynność przytarczyc, gastrinoma, insulinoma, prolactinoma). W tym ostatnim przypadku mówi się o „sporadycznym” MEN 1, który jest spowodowany nową mutacją. Bez potwierdzenia genetycznego do rozpoznania sporadycznego MEN 1 konieczne jest rozpoznanie trzech patologii, w tym co najmniej dwóch podstawowych.

Zasady rozpoznawania MEN 1 zostały opracowane na konferencji w Gubbio w 1999 roku i są określane jako „konsensus z Gubbio” [4].

Obraz kliniczny MEN 1 zależy od kombinacji poszczególnych patologii u danego pacjenta, stopnia ich nasilenia i kolejności ujawniania się. Najczęstszym skojarzeniem jest pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) i gastrinoma (rzadziej insulinoma) oraz prolactinoma. Prospektywne badania rodzin z MEN 1 wykazały, że pierwsze nieprawidłowości hormonalne ujawniają się zwykle między 14 a 18 rż. Te przypadki (rodzina probanda MEN 1) rozpoznawane są wcześniej, natomiast sporadyczne, nowe przypadki zwykle w 4-5 dekadzie życia.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie trudności w diagnostyce i leczeniu MEN 1 oraz związanych z tym zasad postępowania w oparciu o własne doświadczenie jak i piśmiennictwo.

## Nadczynność przytarczyc (PNP)

PNP jest najczęstszą chorobą w MEN 1. Objawy nadczynności przytarczyc ujawniają się przed 50 rż prawie u 100% nosicieli zmutowanego genu MEN

Tabela 1. Zespoły kliniczne MEN.

Zespół kliniczny	Zajęty narząd (guz)
MEN 1	Przytarczycy Wyspy Langerhansa trzustki i dwunastnica Przysadka Rzadziej kora nadnerczy tarczycy rakowiak tłuszczaki
MEN 2A	Rak rdzeniasty tarczycy Pheochromocytoma Przytarczycy
MEN 2B	Rakrdzenisaty tarczycy Pheochromocytoma Neurofibromatosis
Mieszany MEN	Patologie z MEN 1 i MEN 2

1. PNP jest pierwszą rozpoznaną patologią u 60% chorych z MEN 1 i ujawnia się średnio w 19 rż. Najczęściej obserwuje się hiperplazję przytarczyc i w bardziej zaawansowanych stadiach choroby gruczolaki przytarczyc. Charakterystyczne dla MEN 1 jest zajęcie wszystkich przytarczyc, chociaż we wstępnych stadiach choroby niektóre przytarczycy mogą być prawidłowe.

Pierwszym stadium PNP jest bezobjawowa hiperkalcemia, która może pozostać nierozpoznana przez wiele lat. Dlatego też oznaczanie wapnia w badaniach przesiewowych ma kardynalne znaczenie. Chorzy z PNP i MEN 1 są zwykle młodsi niż w sporadycznej postaci PNP, ale obraz kliniczny obu postaci jest podobny a powikłania w długo trwającej chorobie identyczne.

Charakterystyczne dla MEN 1 są gorsze wyniki leczenia operacyjnego PNP. W postaci sporadycznej PNP pierwsza operacja daje 80-100% szans na całkowite wyleczenie, natomiast w MEN 1 pierwsza operacja jest nieskuteczna u 1/4 - 1/3 pacjentów, a nawrotową PNP (ponowna hiperkalcemia po 6 miesiącach normokalcemii po pierwszej operacji) obserwuje się u 16% w pierwszym roku i u połowy operowanych po 10 latach. Wynika to przede wszystkim ze zbyt mało radykalnej operacji jak i przeoczenia nadliczbowych, często ektopowo położonych przytarczyc, co w MEN 1 zdarza się często.

W MEN 1 stosowane są dwa klasyczne postępowania chirurgiczne: subtotalna (3 1/2) paratyreoidektomia z zachowaniem (cryopreservation) części przytarczycy, zwykle dolnej wielkości 25-60 g lub całkowita paratyreoidektomia z jednoczasowym przeszczepem heterotopowym zwykle do mięśnia przedramienia. Oba sposoby postępowania mają swoich zwolenników, aczkolwiek wydaje się w oparciu o piśmiennictwo, że subtotalna paratyreoidektomia jest częściej stosowana. Mimo tak radykalnych zabiegów odsetek późnych nawrotów jest stosunkowo duży.

Z uwagi na nienajlepsze odległe wyniki leczenia chirurgicznego istotne staje się ustalenie właściwych wskazań do operacji i czasu jej wykonania. Większość autorów jest zgodna, że bezobjawowa hiperkalcemia (poziom  $\text{Ca}^{++}$   $<12$  mg/dl) nie musi być leczona operacyjnie. Wskazaniem do operacji są powikłania kostne lub nerkowe oraz wysokie poziomy  $\text{Ca}^{++}$  ( $>12$  mg/dl). Również współistnienie gastrinoma jest wskazaniem do operacji. W okresie przed dostępnością leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (omeprazol), subtotalna paratyreoidektomia prowadząca do normokalcemii była bardzo skuteczna w łagodzeniu objawów gastrinoma. Wielu autorów zaleca leczenie chirurgiczne przytarczyć również przy współistnieniu insulino-

### Gastrinoma

Jest to najczęstszy guz neuroendokryny przewodu pokarmowego występujący w MEN 1. Około 25-30% przypadków gastrinoma jest skojarzone z MEN 1. Gastrinoma jest też najczęstszą przyczyną zgonów w MEN 1.

Obserwacje ostatnich lat wskazują, że gastrinoma występuje równie często (jeśli nie częściej) w dwunastnicy jak i w trzustce. Szczególnie częsta jest lokalizacja dwunastnicza w MEN 1. Lokalizacja dwunastnicza w zasadniczy sposób zmieniła postępowanie w gastrinoma. Jest wielce prawdopodobne, że wcześniejsze nieskuteczne operacje były spowodowane przeoczeniem małych (często  $<5$  mm) guzków dwunastnicy i poszukiwaniem przez chirurga jedynie guza trzustki.

Rozpoznanie gastrinoma jest oparte na jednoczesnym wykazaniu hipergastrynemii i nadkwasoty i nie różni się od rozpoznania sporadycznego gastrinoma. Mniej niż połowa chorych spełnia kryteria diagnostyczne gastrinoma, tj. stężenie gastryny  $>500$  pg/ml i BAO  $>15$  mEq/h (żołądek nieoperowany) lub  $>5$  mEq/h (żołądek operowany). Przy nieznacznej hipergastrynemii lub przy prawidłowych poziomach gastryny i uzasadnionym podejrzeniu gastrinoma zalecany jest test sekretynowy. Podanie sekretyny 2j/kg iv spowoduje wzrost stężenia gastryny  $>200$  pg/ml w większości przypadków gastrinoma, natomiast nie zwiększy poziomu gastryny w hipergastrynemii innego pochodzenia.

Rozpoznanie gastrinoma jest trudne z kilku powodów. Po pierwsze oznaczenie kwasoty (sonda Kaya) jest obecnie coraz rzadziej wykonywane. Po drugie najczęściej stosowane leki, tj. inhibitory pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol) z uwagi na dużą skuteczność zmieniły naturalny przebieg choroby i obecnie tylko wyjątkowo spotyka się klasyczne objawy opisane przez Zollingera i Ellisona. Obraz kliniczny gastrinoma zwłaszcza w początkowych etapach rozwoju choroby praktycznie nie różni się od choroby wrzodowej. Po trzecie inhibitory pompy proto-

nowej podwyższają stężenie gastryny, co jeszcze bardziej utrudnia rozpoznanie.

Leczenie gastrinoma skojarzonego z MEN 1 pozostaje kontrowersyjne. Nie ma powszechnie przyjętych zasad postępowania terapeutycznego. Ponieważ leczenie farmakologiczne całkowicie eliminuje objawy gastrinoma, leczenie chirurgiczne winno być ukierunkowane na usunięcie guza (guzów), które są potencjalnym i prawdopodobnym źródłem rozsiewu nowotworowego. Brak jednolitych zasad postępowania chirurgicznego wynika z faktu, że brakuje przekonujących dowodów, że leczenie chirurgiczne poprawia rokowanie w gastrinoma skojarzonym z MEN 1. Wydaje się to prawdopodobne, ale nie ma jak dotąd jednoznacznych wyników prospektywnej obserwacji większej grupy chorych. W przeszłości kierowano się często wielkością guza uznając guzy  $>3$  cm średnicy za wskazanie do leczenia operacyjnego. Obserwacje z ostatnich lat nie potwierdzają wyraźnej korelacji między wielkością guza i jego złośliwością.

W wielu ośrodkach preferuje się postępowanie zachowawcze, zwłaszcza na początku choroby i dopiero guzy o średnicy  $>3$  cm lub podejrzenie złośliwego procesu nowotworowego są wskazaniem do leczenia chirurgicznego. Jednakże takie postępowanie niesie w sobie ryzyko zbyt późnej interwencji i może zwiększać śmiertelność w MEN 1. Jak wynika z ostatnio opublikowanych badań w momencie rozpoznania gastrinoma tylko 4% pacjentów ma przerzuty do wątroby przy guzie pierwotnym  $<1$  cm, natomiast przy guzie  $>3$  cm aż 61% pacjentów. Przy guzach wielkości 1-3 cm częstość przerzutów do wątroby wynosi 28

W niektórych ośrodkach rozpoznanie gastrinoma, niezależnie od współistnienia zespołu MEN 1 jest zawsze wskazaniem do interwencji chirurgicznej i próby leczenia przyczynowego. Rezultaty leczenia chirurgicznego w ostatnich latach są coraz lepsze i co raz częściej osiąga się normalizację poziomu gastryny, co w przeszłości było rzadkością. Wynika to przede wszystkim ze zrozumienia istoty gastrinoma w MEN 1, a tym samym zmiany stosowanej procedury chirurgicznej. Thompson, który jest gorącym zwolennikiem bardzo radykalnego, chirurgicznego leczenia MEN 1 i przedstawia najlepsze wyniki leczenia, zaleca wykonywanie: 1) duodenotomii z resekcją guzków w dwunastnicy, 2) dystalnej pankreatektomii (bez splenektomii, jeśli to możliwe), 3) wyłuszczenia guzów głowy trzustki (pod kontrolą USG) i 4) usunięcie wszystkich okolicznych węzłów chłonnych. Szczególne znaczenie ma wykonanie duodenotomii, ponieważ w MEN 1 większość gastrinoma jest zlokalizowanych w dwunastnicy. Niezbędnym warunkiem skuteczności leczenia operacyjnego gastrinoma jest zastosowanie ultrasonografii śródoperacyjnej, która pozwala na zlokalizowanie guzków w obrębie głowy trzustki.

### Insulinoma

Okolo 10 % przypadków insulinoma kojarzy się z MEN 1 i insulinoma jest po gastrinoma drugim co do częstości guzem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego w zespole MEN 1.

Rozpoznanie nie różni się od rozpoznania sporadycznego insulinoma i jest oparte na wykazaniu w warunkach podstawowych (na czczo) nieadekwatnego hiperinsulinizmu ( $>6 \mu\text{U/ml}$ ) w trakcie hipoglikemii ( $<45 \text{ mg/dl}$ ). Do rozpoznania insulinoma nie jest konieczne wykazanie bezwzględnie hiperinsulinizmu (prawidłowe stężenie insuliny wynosi  $2-20 \mu\text{U/ml}$ ). Jednakże przy hipoglikemii nawet prawidłowe wartości insuliny są nieadekwatnie wysokie. W materiale autora obejmującym 70 przypadków insulinoma okolo 20% chorych ma prawidłowe poziomy insuliny.

Leczenie insulinoma w MEN 1 jest chirurgiczne, aczkolwiek w niektórych przypadkach leczenie farmakologiczne jest również skuteczne. Guzki o typie insulinoma są mnogie, co w sposób zasadniczy determinuje wybór postępowania chirurgicznego. Podstawowym zabiegiem jest dystalna pankreatektomia z wyluszczeniem guzów głowy trzustki. Tylko tak radykalny zabieg daje szansę na wyleczenie. Usunięcie pojedynczego guza z reguły jest nieskuteczne.

Postępowanie chirurgiczne jest zalecane przez większość autorów. W niektórych przypadkach, przede wszystkim po nieskutecznej pierwszej operacji lub przy przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego, można podjąć próbę leczenia farmakologicznego (diazoksyd), które jest skuteczne u 80% pacjentów.

W przypadku insulinoma (w przeciwieństwie do gastrinoma) zagrożenie onkologiczne jest niewielkie – mniej niż 10% przypadków okazuje się guzami złośliwymi. Podstawowym problemem jest hipoglikemia, która czasami może wymagać nawet wykonania całkowitej pankreatektomii, jeśli dotychczasowe leczenie chirurgiczne i farmakologiczne było nieskuteczne.

### Inne guzy trzustki

Pozostałe guzy endokryne trzustki znacznie rzadziej kojarzą się z MEN 1. Spośród nich najczęstsze są guzy nieczynne, tzn. guzy nie dające objawów klinicznych. Guzy te zwykle produkują szereg hormonów, najczęściej polipetyd trzustkowy (pancreatic polypeptide, PP) i glukagon, ale klinicznie są nieme. Polipetyd trzustkowy jest bardzo często produkowany przez guzy trzustki związane z MEN 1 i jest powszechnie uważany za najlepszego markera patologii trzustki w MEN 1.

Obecność nieczynnego guza trzustki jest przede wszystkim problemem onkologicznym. Pozostaje otwarte pytanie – czy operować?, a jeśli tak, to kiedy? W większości ośrodków podejmuje się decyzję o operacji przy zlokalizowaniu guza

i podwyższonym poziomie jednego z markerów, zwykle PP lub chromograniny A (CgA). Zakres operacji jest taki jak w insulinoma, tzn. bez duodenotomii. W przypadku podwyższonych poziomów gastryny wykonuje się również duodenotomię.

### Rakowiaki

W zespole MEN 1 występują z reguły rakowiaki typu foregut. Najczęściej spotyka się rakowiaki żołądka zbudowane w komórek ECL (enterochromaffin like). Rakowiaki te są najczęściej małe i mnogie i mogą być usunięte endoskopowo. Przy większych i bardziej licznych rakowiakach może być konieczna antrektomia, a nawet gastrektomia. Ze względu na dużą rzadkość tych rakowiaków naturalny przebieg choroby nie jest dobrze znany, ale wiele obserwacji wskazuje, że rakowiaki ECL w MEN 1 częściej niż sporadyczne rakowiaki ECL stają się z czasem złośliwe.

Wśród innych rakowiaków kojarzących się z MEN 1 należy wymienić rakowiaki grasicy i oskrzela. Szczególnie rakowiaki grasicy są często złośliwe i mogą być przyczyną zgonu w MEN 1. Leczeniem z wyboru jest doszczętne usunięcie guza i węzłów chłonnych.

### Guzy przysadki

Guzy przysadki występują w okolo 50% przypadków MEN 1, ale wydaje się, że ich częstość jest znacznie większa. Najczęstszym guzem jest prolactinoma (ok. 60%), w dalszej kolejności guzy nieczynne, guzy produkujące GH i ACTH. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne nie różni się od postępowania w guzach sporadycznych. Guzy o typie prolactinoma są leczone zachowawczo agonistami dopaminy (bromokryptyna), natomiast w guzach produkujących GH lub ACTH wykonuje się transfenoidalną adenomektomię lub hipofizektomię. Guzy nieczynne, o ile nie ma wskazań okulistycznych lub neurologicznych, mogą być obserwowane. Złośliwe guzy przysadki zdarzają się bardzo rzadko.

### Guzy nadnerczy

Częstość guzów nadnerczy w MEN 1 sięga ok. 40% – są to typowe incidentaloma. Guzy są zwykle nieczynne, często obustronne, może też występować hiperplazja. Podobnie jak w sporadycznych guzach nadnerczy, leczenie operacyjne w przypadku dużych ( $>3 \text{ cm}$ ) lub szybko powiększających się guzów nadnerczy.

### Badania przesiewowe

Badania przesiewowe są istotnym elementem postępowania diagnostycznego w MEN 1. Znalezienie mutacji u członka rodziny dotkniętej MEN 1 pozwala ograniczyć liczne badania biochemiczne (hormonalne) tylko do nosiciela mutacji. Dzięki badaniom przesiewowym wcześniej rozpoznaje

się poszczególne patologie składające się na MEN 1, co może poprawić efekty leczenia i tym samym rokowanie.

Zespół MEN 1 ujawnia się zwykle w 4-5 dekadzie życia, wyjątkowo u dzieci. Penetracja poszczególnych patologii rośnie z wiekiem. Częstość poszczególnych patologii MEN 1 w wieku 40 lat przedstawiono w Tab. 2.

**Tabela 2.** Częstość występowania poszczególnych patologii MEN 1 w wieku 40 lat (wg Brandi)

Patologia	Częstość (w %)
Gruzołaki przytarczyc	90
Gastrinoma	40
Nieczynne guzy nadnerczy	25
Nieczynne guzy trzustki	20
Prolactinoma	20
Insulinoma	10

Badania przesiewowe rozpoczyna się w 14-18 rż. i wykonuje co rok. Przy stwierdzeniu nieprawidłowości badania są wykonywane częściej. Wśród markerów biochemicznych MEN 1 najistotniejsze znaczenie ma oznaczanie poziomu  $Ca^{++}$ , CgA, PP i PRL. Uzupełnieniem badań biochemicznych są badania lokalizacyjne, które wykonuje się co 3 lata przy prawidłowych poziomach markerów biochemicznych.

### Rokowanie

Rokowanie w MEN 1 zależy w dużej mierze o rodzaju guza endokrynnego przewodu pokarmowego. Chorzy z MEN 1 żyją przeciętnie 49 lat, a złośliwy guz trzustki jest najczęstszą przyczyną zgonu w MEN 1. Dlatego też leczenie MEN 1 powinno być ukierunkowane na zapobieganie powstaniu złośliwego guza przewodu pokarmowego. Nie ma jak dotąd czułego markera nowotworowego w MEN 1. Każdy guz przewodu pokarmowego powinien być traktowany jako potencjalnie złośliwy i radykalnie leczony.

### Piśmiennictwo

1. Krassowski J. Zespoły mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych. W: Podstawy chirurgii (Szmidt J., red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2004; 1195-2005.
2. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann.Intern.Med.* 1998; 129: 484-494.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Consensus. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001; 86: 5658-5671.
4. Calender A, Giraud S, Cougard P et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in France: clinical and genetic studies. *J Int Med* 1995; 238: 263-268.
5. Carty SE, Helm AK, Amico JA et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998; 124: 1106-1114.
6. DeLellis RA. Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes Revisited. *Lab Invest* 1995; 72: 494-505.

7. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB et al. Germline and somatic mutation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *J.Int.Med.* 1998; 243: 447-453.
8. Padberg B, Schröder S, Capella C et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) revisited. *Virchows Arch* 1995; 426: 541-548.
9. Pang JT, Thakker RV Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN 1). *Eur J Cancer* 1994; 10A: 1961-1968.
10. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol.Metab.* 2001; 12: 173-178.
11. Skogseid B, Öberg K, Akerström G et al. Limited tumor involvement found at multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic exploration: can it be predicted by preoperative tumor localization? *World J.Surg.* 1998; 22: 673-678.
12. Thakker RV, Editorial: multiple endocrine neoplasia - syndromes of the twentieth century. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998; 83: 2617-2619.