



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.150-158>  
УДК: 616-006. 615.849.1

## Синдром множинної ендокринної неоплазії

Красносельський М. В., ORCID: 0000-0001-5329-5533, e-mail: medrad20@ukr.net

Свинаренко А. В., ORCID: 0000-0001-8854-8561, e-mail: asvynarenko@ukr.net

Підченко Н. С., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua

Сімбіркова А. С., ORCID: 0000-0003-1456-3392, e-mail: vanuta.nesterenko@ukr.net

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

## Multiple endocrine neoplasia syndrome

Krasnoselskyi M. V., ORCID: 0000-0001-5329-5533, e-mail: medrad20@ukr.net

Svynarenko A. V., ORCID: 0000-0001-8854-8561, e-mail: asvynarenko@ukr.net

Pidchenko N. S., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua

Simbirova A. S., ORCID: 0000-0003-1456-3392, e-mail: vanuta.nesterenko@ukr.net

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

нейроендокринна пухлина, інсулінома, гіпоглікемія, поєднано-променева терапія.

### Для цитування:

Красносельський М. В., Свинаренко А. В., Підченко Н. С., Сімбіркова А. С. Синдром множинної ендокринної неоплазії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 2. С. 150–158. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.150-158>

### Для кореспонденції:

Підченко Наталія Сергіївна  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології групи ядерної медицини;  
вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024,  
e-mail: anuta.nesterenko@gmail.com

© Красносельський М. В., Свинаренко А. В., Підченко Н. С., Сімбіркова А. С., 2021

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Множинна ендокринна неоплазія 1 типу – рідкісне спадкове захворювання, що поєднує гетерогенні аутосомно-спадкові порушення, основу патогенезу якого складають гіперплазія або пухлинна трансформація кількох нейроендокринних залоз. При цій патології протоколи лікування недосконалі, використовується хірургічне лікування, супресивна або замісна терапія, променева та хімотерапія.

Показаний успішний досвід поєднано-променевого лікування множинної інсуліноми підшлункової залози як основного клінічного прояву синдрому множинної ендокринної неоплазії. Комбінація внутрішньо-тканинної брахітерапії та мегавольтної дистанційної терапії в СОД, ізоефективній 50 Гр дозволила досягти надійного контролю нападів гіпоглікемії протягом двох років спостереження.

**Мета роботи** – ознайомлення медичної спільноти з успішним досвідом поєднано-променевого лікування множинної інсуліноми підшлункової залози як основного клінічного прояву синдрому множинної ендокринної неоплазії.

**Матеріали та методи.** Клінічний випадок пацієнтки Л., 30 років, яка отримувала поєднано-променеве лікування з приводу клінічно значущих проявів гормонально-активної множинної інсуліноми підшлункової залози у відділенні радіологічної онкології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

**Результати та їх обговорення.** У травні 2019 р. на апараті MULTISOURCE проведена паліативна контактна брахітерапія. СОД на осередки в підшлунковій залозі РОД 3 Гр 5 разів на тиждень, СОД 18 Гр. Після закінчення брахітерапії куповані напади гіпоглікемії. У березні 2020 р. проведена дистанційна променева терапія на лінійному прискорювачі CLINAC-600С (6MeV) у режимі класичного фракціонування (РОД 1,8 Гр 5 разів на тиждень), СОД на весь обсяг підшлункової залози 30,6 Гр. У травні 2021 р. на КТ у підшлунковій залозі стабілізація процесу, проте у зв'язку з поновленням нападів гіпоглікемії і появою дисгормональної остеопатії проведено курс дистанційної променевої терапії на всю підшлункову залозу, РОД 1,8 Гр, СОД 20 Гр одночасно з введенням бісфосфонатів.

**Висновки.** Таким чином, у пацієнтки з синдромом множинної неоплазії I типу, нейроендокринною пухлиною підшлункової залози G1 T3N0M0 ст. ІІВ за допомогою багаторічної поєднано-променевої терапії протягом двох років вдається досягти стабілізації процесу і надійного контролю

нападів гіпоглікемії, що свідчить про ефективність даного методу в якості альтернативи хірургії в нерезектабельних випадках.

**Keywords:**

neuroendocrine tumor, insulinoma, hypoglycemia, radiation therapy.

**For citation:**

Krasnoselskyi MV, Svyarenko AV, Pidchenko NS, Simbirova AS. Multiple endocrine neoplasia syndrome. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(2):150–158. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.150-158>

**For correspondence:**

Pidchenko Nataliia Serhiivna  
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», groups Radiology and Nuclear Medicine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024,  
e-mail: [anuta.nesterenko@gmail.com](mailto:anuta.nesterenko@gmail.com)

©Krasnoselskyi M. V., Svyarenko A. V., Pidchenko N. S., Simbirova A. S., 2021

**ABSTRACT**

**Background.** Multiple endocrine neoplasia type 1 is a rare inherited disease that combines heterogeneous autosomal inherited disorders, the pathogenesis of which is based on hyperplasia or tumor transformation of several neuroendocrine glands. In this pathology, treatment protocols are insufficient. Surgical treatment, suppressive or replacement therapy, radiation and chemotherapy are mainly used.

We presented a successful experience of combined radiotherapy of multiple pancreatic insulinoma as the main clinical manifestation of the syndrome of multiple endocrine neoplasia. The combination of intra-tissue brachytherapy and megavolt remote therapy in TFD, isoeffective 50 Gy, allowed to achieve reliable control of hypoglycemic attacks within 2 years of follow-up.

**Purpose** – to acquaint the medical community with successful experience of combined radiation treatment of multiple pancreatic insulinoma as a main clinical manifestation of the multiple endocrine neoplasia syndrome.

**Materials and Methods.** Clinical case of patient L., 30 years old, who received combined radiation therapy for clinically significant manifestations of hormonally active multiple insulinoma of the pancreas in the Department of Radiological Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

**Results.** In May 2019, palliative contact brachytherapy was performed on the MULTISOURCE device. Total focal dose (TFD) for cells in the pancreas GENUS 3 Gy 5 times a week, TFD 18 Gy. At the end of brachytherapy, attacks of hypoglycemia were stopped. In March 2020, remote radiation therapy was performed on a linear accelerator CLINAC-600C (6MeV) in the mode of classical fractionation (single focal dose (SFD) 1.8 Gy 5 times a week), TFD for the entire volume of the pancreas 30.6 Gy. In May 2021, CT scan showed that the process in the pancreas was stabilized, but in connection with the resumption of hypoglycemia and the emergence of dys hormonal osteopathy, a course of remote radiation therapy for the entire pancreas, SFD 1.8 Gy, TFD 20 Gy simultaneously with the introduction of bisphosphonates.

**Conclusions.** Our patient demonstrates type I syndrome of multiple neoplasms, neuroendocrine tumor of pancreas G1 T3N0M0 IIB stage. Due to multi-stage combined radiation therapy for 2 years it is possible to achieve stabilization of the process and reliable control of hypoglycemic attacks, which indicates the effectiveness of this method as an alternative to surgery in unresectable cases.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
22.04.2021

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
25.05.2021

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
09.06.2021

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами**

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю». Номер державної реєстрації 0119U102523, шифр НДР НАМН 03.20, термін виконання: 01.2020–12.2022 рр., прикладна, керівник – доктор медичних наук, професор Красносельський М.В.

**Connection with scientific programs, plans and topics**

The work was performed within the planned research work of the State Organization “Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” “Development of new personalized technologies for complex treatment of patients with papillary thyroid cancer with insulin resistance”, state registration number 0119U102523, NDR NAMS code 03.20, lead time: 01.2020–12.2022. Implementer: Krasnoselsky M.V.

## ВСТУП

Множинна ендокринна неоплазія (МЕН) 1 типу (синдром Вермера) – рідкісне спадкове захворювання, що поєднує гетерогенні аутосомно-спадкові захворювання, основу патогенезу якого складають гіперплазія (дифузна чи вузлова) або пухлинна трансформація кількох нейроендокринних залоз. МЕН 1 виникає внаслідок мутації 11-ї хромосоми в перичентричній ділянці (11q13), яка потім успадковується за аутосомно-домінантним типом [1]. Сімейний анамнез на 50% збільшує ймовірність успадкувати дефектний ген [2]. МЕН 1 уражує всі вікові групи віком від 8 до 81 року, і в понад 95% випадків клінічні прояви захворювання розвиваються у пацієнтів до п'ятидесяти років [5]. Частота МЕН 1 становить 3–5 осіб на 100000 на рік [6]. МЕН 1 спричиняє розвиток пухлин у залозах внутрішньої секреції та інших частинах тіла.

Зазначений синдром відзначається варіабельністю поєднання (комбінацією) пухлин або гіперплазій двох і більше ендокринних залоз, які розвиваються синхронно або послідовно: гіперплазії та/або пухлини гіпофіза, парашитоподібної залози, підшлункової залози, аденоми або гіперплазії надниркових залоз, шлунково-кишкового тракту [3]. Загалом описані понад 20 різних комбінацій ендокринних і метаболічних порушень у межах синдрому [4]. Хоча більшість цих пухлин не є злоякісними, вони можуть проявляти надмірну активність, продукуючи занадто багато гормонів. У деяких випадках велика пухлина може призвести до зниження активності залози або її нездатності виробляти достатню кількість гормону [7].

Різні види множинної неоплазії припускають свій підхід до терапії з урахуванням різних індивідуальних особливостей. У більшості випадків для лікування МЕН показано хірургічне втручання з післяопераційною хіміотерапією при злоякісному характері новоутворень. В якості альтернативного (якщо пухлина неоперабельна) або додаткового лікування множинної ендокринної неоплазії призначається променева або медикаментозна терапія. У разі видалення залоз (часткового або повного) передбачається обов'язкова замісна терапія, або аутологічна трансплантація тканин для забезпечення нормального вироблення гормонів, необхідних для життєдіяльності людини.

В останніх настановах із клінічної практики МЕН 1, опублікованих у 2012 р., рекомендується інтенсивне спостереження за пацієнтами з МЕН 1 та безсимптомними носіями, починаючи з 5-річного віку, з огляду на припущення, що раннє виявлення та лікування новоутворень, пов'язаних із МЕН 1, можуть знизити розвиток ускладнень і смертність [8].

**Мета роботи** – ознайомлення медичної спільноти успішним досвідом поєднано-променевого лікування множинної інсуліноми підшлункової залози як основного клінічного прояву синдрому множинної ендокринної неоплазії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подано клінічний випадок синдрому множинної ендокринної неоплазії 1 типу, особливостями якого є

## INTRODUCTION

Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 (Vermeer syndrome) is a rare inherited disease that combines heterogeneous autosomal inherited diseases, the pathogenesis of which is based on hyperplasia (diffuse or nodular) or tumor transformation of several neuroendocrine glands. MEN 1 occurs due to a mutation of chromosome 11 in the pericentric region (11q13), which is then inherited by autosomal dominant type [1]. Family history increases the probability of inheriting a defective gene by 50% [2]. MEN 1 affects all age groups from 8 to 81 years, and in more than 95% of cases, clinical manifestations of the disease develop in patients under fifty years [5]. The frequency of MEN 1 is 3–5 people per 100,000 per year [6]. MEN 1 causes the development of tumors in the endocrine glands and other parts of the body.

This syndrome is characterized by variability of combinations of tumors or hyperplasia of two or more endocrine glands, which develop synchronously or sequentially: hyperplasia and / or tumors of the pituitary gland, parathyroid gland, pancreas, adenoma or hyperplasia of the adrenal glands, gastrointestinal tract. In total, more than 20 different combinations of endocrine and metabolic disorders within the syndrome have been described [4]. Although most of these tumors are not malignant, they can be overactive, producing excessive amounts of hormones.

In some cases, a large tumor can reduce the activity of the gland or its inability to produce enough hormone [7]. Different types of multiple neoplasia lead their approach to therapy in the defeat of different individual characteristics. In most cases, surgery with postoperative chemotherapy for malignant neoplasms is indicated for the treatment of MEN. Depending on the quality of alternative (if the tumor is inoperable) or additional treatment of multiple endocrine neoplasia, a change or drug therapy is prescribed. When the gland is removed (partial or complete), the duty of replacement therapy or autologous tissue transfer is offered to ensure the normal production of hormones necessary for the patient.

The latest MEN 1 clinical practice guidelines, published in 2012, recommend intensive monitoring of patients with MEN1 and asymptomatic carriers from the age of 5, given the assumption that early detection and treatment of MEN 1, can reduce the development of complications and mortality [8].

**Purpose** – to acquaint the medical community with successful experience of combined radiation treatment of multiple pancreatic insulinoma as a main clinical manifestation of the multiple endocrine neoplasia syndrome.

## MATERIALS AND METHODS

We present a clinical case of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome, the features of which are the

застосування в лікуванні паліативної брахітерапії та дистанційної променевої терапії.

### Клінічний випадок

Пацієнтка Л., 30 років, потрапила до лікарні Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» у 2019 р. зі скаргами на напади, що супроводжувалися судомними та втратою свідомості, підвищеною пітливістю, почуттям страху. Пацієнтка повідомила про гіпоглікемію (цукор крові – до 1,6 ммоль/л), що виникала як під час фізичного навантаження, так і в спокої. Напади погано купірувалися в/в введенням 40% глюкози (до 5–6 разів на добу).

З анамнезу відомо, що хвора страждає на вроджену глаукому та вторинну катаракту обох очей (неодноразово проводилося оперативне лікування). Пацієнтка є інвалідом I групи за зором. При народженні пацієнтка мала розщеплення твердого та м'якого піднебіння й у віці 5 років їй була виконана уранопластика. Хвора страждала на лікворну кісту спинного мозку D7-D10 та зазнала оперативного лікування в 13 років.

Починаючи з 2016 р. пацієнтка скаржилася на судомні напади без втрати свідомості, упродовж останнього року відбулося погіршення самопочуття – частішали судомні напади та додалася втрата свідомості до кількох разів на добу.

У 2017 р. в ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» був поставлений діагноз: симптоматична епілепсія з частими поліморфними епілептичними нападами (складними та простими парціальними генералізованими тонікоклонічними нападами) на тлі резидуально-органічної патології, астенічний синдром. Під час обстеження виявлено мікроаденому гіпофіза. Протисудомна терапія (депакін, епілептал) не мала належного ефекту.

27.08.2018 р. проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, яка виявила ознаки мікроаденоми гіпофіза та компактну остеоому великого крила клиноподібної кістки праворуч.

Хвора неодноразово лікувалася за місцем проживання, отримувала консультації в КДЦ «Телемедичні системи».

Починаючи з січня 2019 р. стан пацієнтки погіршився через частішання описаних раніше нападів до 5–6 разів на добу. У лютому 2019 р. хвора Л. була госпіталізована до ХОКБ № 1, де в процесі обстеження виявлено зниження рівня цукру крові до 1,2–1,3 ммоль/л.

Пацієнтку перевели до ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» для подальшого дообстеження та можливого лікування. Під час дообстеження за даними комп'ютерної томографії (КТ) було запідозрено МЕН синдром з наявністю інсуліноми. Водночас була виявлена гіперінсулінемія – 53,3 пг/мл (норма до 29,1).

За погодженням з адміністрацією хвору перевели до ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» для дообстеження та лікування спеціальними методами.

use in the treatment of palliative brachytherapy and remote radiation therapy.

### Case report

30-years-old patient L. was admitted to the hospital of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» from 2019 with complaints of seizures, accompanied by convulsions and loss of consciousness, increased sweating, fear. The patient reported hypoglycemia (blood sugar – up to 1.6 mmol/l), which occurred both during exercise and at rest. Seizures were poorly controlled by intravenous administration of 40% glucose (up to 5–6 times a day).

It is known that the patient suffers from congenital glaucoma and secondary cataract of both eyes (surgical treatment was performed repeatedly). The patient is visually impaired in group I. At birth, patient L. had a split of the hard and soft palate and at the age of 5 she underwent uranoplasty. The patient suffered from cerebrospinal fluid cyst D7-D10 and underwent surgery at 13 years.

Since 2016, the patient has complained of seizures without loss of consciousness, over the last year there has been a deterioration in health – more frequent seizures and loss of consciousness occurred several times a day.

In 2017, in the SO «Institute of Neurology, Psychiatry and Addiction of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» she was diagnosed with symptomatic epilepsy with frequent polymorphic epileptic seizures (complex and simple partial generalized tonic-clonic seizures) on the background of residual organic pathology, asthenic syndrome. Examination revealed pituitary microadenoma. Anticonvulsant therapy (depaquin, epileptal) did not have the desired effect.

27.08.2018, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed, which revealed signs of pituitary microadenoma and compact osteoma of the right wing of the wedge-shaped bone on the right.

The patient was repeatedly treated at the place of residence, received consultations at the CDC «Telemedicine Systems».

Starting from January 2019, the patient's condition deteriorated due to the increase in previously described attacks to 5-6 times a day. In February 2019, patient L. was hospitalized in Kharkiv regional hospital № 1, where the examination revealed a decrease in blood sugar to 1.2–1.3 mmol / l.

The patient was transferred to the SO «Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for further examination and possible treatment. MEN syndrome with insulinoma suspected during the computed tomography (CT) scan. Hyperinsulinemia was detected once – 53.3 pg/ml (normal to 29.1).

In agreement with the administration, the patient was transferred to the SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine» for additional examination and treatment by special methods.

04.03.2019 р. проведена мультidetекторна КТ черевної порожнини та заочеревинного простору, яка виявила КТ-ознаки множинних гіперваскулярних утворень підшлункової залози: на тілі, хвості, першийку, голівці/гачкоподібному відростку видно гіперваскулярні утворення (приблизно 6 з максимальними розмірами на межі тіла хвоста 13x12 мм). Також виявлено гіперваскулярне утворення в латеральній ніжці лівої надниркової залози розмірами 8 x 4 мм (рис. 1).

On March 4, 2019, a multidetector CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space was performed, which revealed CT signs of multiple hypervascular formations of the pancreas: hypervascular formations are visible on the body, tail, isthmus, head / hooked process x 12 mm). Hypervascular formation in the lateral leg of the left adrenal gland measuring 8 x 4 mm was also detected (Fig. 1).

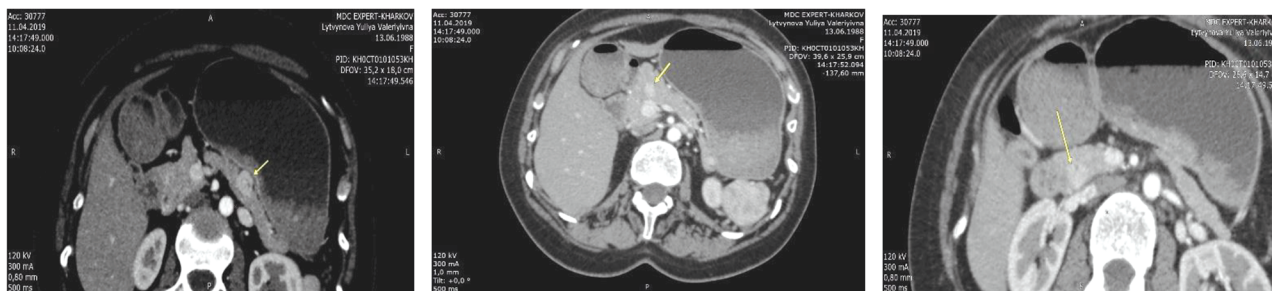


Рис. 1. Мультidetекторна КТ черевної порожнини та заочеревинного простору  
Fig. 1. Multidetector CT of the abdominal cavity and retroperitoneal space

Під час контрольної КТ від 11.04.2019 р. – пухлина тіла підшлункової залози 36 x 68 мм з інвазією черевного стовбура, селезінкової та печінкових артерій, більш малі вогнища в тілі та хвості залози.

Control CT from 11.04.2019 displayed the tumor of the pancreas body 36 x 68 mm with invasion of the abdominal trunk, splenic and hepatic arteries, smaller foci in the body and tail of the gland.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

15.05.2019 р. виконана остеосцинтиграфія кісток, яка не виявила ознак ураження кісткової системи.

## RESULTS AND DISCUSSION

On May 15, 2019, osteoscintigraphy of the bones was performed, which showed no signs of damage to the skeletal system.

Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози. Виявлено ознаки аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), колоїдні кісти щитоподібної залози.

An ultrasound examination (US) of the thyroid gland was performed signs of autoimmune thyroiditis (AIT), and colloid cysts of the thyroid gland.

У загальному аналізі крові та сечі відхилень не виявлено.

In the clinical blood and urine analyses deviations are not specified.

Біохімічний аналіз крові був у межах норми, рівень загального білка склав 72,1, сечовини – 4,14, креатиніну – 87,1, загального білірубину – 15,7, АЛТ – 28,6, АСТ – 26,1, однак відмічалось зниження рівня цукру – 3,8.

Biochemical analysis of blood was within normal limits, the level of total protein was 72.1, urea – 4.14, creatinine – 87.1, total bilirubin – 15.7, ALT – 28.6, AST – 26.1, but there was a decrease sugar level – 3.8. Hormonal studies were performed for the differential diagnosis of MEN1.

Для диференційної діагностики МЕН1 виконані гормональні дослідження.

Нормальні показники пролактину – 326,2 мкМОд/мл (102–496), тиреотропного гормону (ТТГ) – 3,71 мкМОд/мл (0,4–3,6), тироксину (Т4) – 12,09 (9,0–21,03), кальцитоніну – 0,809 пг/мл (до 6,40), проте спостерігалось підвищення рівня соматотропного гормону (СТГ) – 12,7 мМО/л (до 8), адренкортикотропного гормону (АКТГ) – 80,78 пмоль/л (7,2–63,3).

Normal values of prolactin – 326.2  $\mu$ mod/ml (102-496), thyroid-stimulating hormone (TSH) – 3.71  $\mu$ mod/ml (0.4-3.6), thyroxine (T4) – 12.09 – 21.03), calcitonin – 0.809 pg/ml (up to 6.40) were found, but there was an increase in the level of somatotrophic hormone (STG) – 12.7 mIU / l (up to 8), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) – 80.78 pmol/l (7.2-63.3).

За лабораторними даними показник цукру крові у динаміці – 3,21; 4,2; 4,4; 1,3; 3,2; 1,6; 2,2 ммоль/л (4,11–5,89); інші показники у межах допустимих значень: рівень інсуліну – 10,84 мкМОд/мл (2,6–24,9); С-пептиду – 1,54 нг/мл (0,69–2,45); індекс Хома – 1,55 (2,77); ІФР – 154 мкг/л (115–340); кортизол – 1,87 нмоль/л (до 21,6); хромогранін А – 85 нг/мл (27–94). Чутливість – 83 %; специфічність – 96 %.

According to laboratory data, the blood sugar index in the dynamics – 3.21; 4.2; 4.4; 1.3; 3.2; 1.6; 2.2 mmol/l (4.11-5.89); other indicators within the permissible values: insulin level – 10.84  $\mu$ Mod/ml (2.6-24.9); C-peptide – 1.54 ng/ml (0.69-2.45); Homa index – 1.55 (2.77); IGF – 154  $\mu$ g/l (115-340); cortisol – 1.87 nmol/l (up to 21.6); chromogranin A – 85 ng/ml (27-94). Sensitivity – 83%; specificity – 96%.

Показники електролітів крові без значних змін: натрій – 140 ммоль/л (136–145); хлор крові – 102 ммоль/л (95–115); калій – 3,9 ммоль/л (3,5–5,1);

Indicators of blood electrolytes without significant changes: sodium – 140 mmol/l (136-145); blood chlorine – 102 mmol/l (95-115); potassium – 3.9 mmol/l (3.5-5.1);

іони кальцію – 1.25 ммоль/л (1,12–1,32); магній – 0,75 ммоль/л (0,66–1,07).

На підставі діагностичних даних встановлено клінічний діагноз: синдром множинної неоплазії 1 типу (множинна неоплазія підшлункової залози без доведеної гормональної активності, гормонально-неактивна аденома гіпофіза, аденома лівої надниркової залози гормонально-неактивна), вторинний дефіцит глюкокортикоїдів. АІТ, змішана форма, субклінічний гіпотиреоз (на тлі психотропних препаратів). Вроджена катаракта і глаукома обох очей. Остеома великого крила клиноподібної кістки праворуч.

Призначенелікування дексаметазоном (в/м 8 мг/добу). На тлі проведеного лікування відмічено нормалізацію рівня цукру крові до 4,2–5,7 ммоль/л та АКТГ – 2,5 пмоль/л (7,2–63,3). Інші лабораторні показники, такі як інсулін – 7,52 мкМЕ/мл (2,6–24,9); С-пептид – 0,94 нг/мл (0,69–2,45) залишалися без змін.

Для уточнення діагнозу консилиум прийняв рішення щодо проведення відкритої трепанобіопсії утворення підшлункової залози з подальшим імуногістохімічним дослідженням.

23.05.2019 р. проведена лапаротомія: ревізія підшлункової залози – в усіх сегментах підшлункової залози визначалися пухлиноподібні утворення, різні за консистенцією – від м'якоеластичних до щільно-еластичних (не менше ніж 6, розмір – від 1 до 2 см).

На підставі анамнезу пацієнтки, даних КТ і відкритої ревізії процес остаточно визнано як нерезектабельний. Проведена інцизійна біопсія пухлини тіла підшлункової залози.

Морфологічна картина та результати ІГХ дослідження відповідають високодиференційованій нейроендокринній пухлині – NET G1 (ICD-O код 8240/3).

Результати імуногістохімічного (ІГХ) дослідження клітин пухлини виявили позитивними такі маркери: цитокератин загальний, CD56, хромагранін А, синаптофізин.

Кількість мітотичних фігур у тканині пухлини на 2,0 мм<sup>2</sup>; проліферативний індекс пухлини під час дослідження на маркер Ki 67 склав менше, ніж в 1 % клітин пухлини.

Пухлина обмежена сполучнотканинною капсулою, цілісність якої подекуди порушена. Пухлина наявна в маркірованому краї резекції (R1).

Вірогідних ознак лімфоваскулярної та периневральної інвазії в межах матеріалу не виявлено.

Для проведення брахітерапії пухлини підшлункової залози підведені інтрад'юсери в сальникову сумку зі встановленням під задню стінку шлунка захисної ПВХ плівки.

#### Кінцевий клінічний діагноз

Синдром множинної неоплазії 1 типу (нейроендокринна пухлина підшлункової залози G1, pT3N0M0 без уточнювальної гормональної активності (клінічна інсулінома) стадія II B, II клінічна група; гормононеактивна аденома гіпофіза, аденома лівої надниркової залози гормононеактивна) АІТ, змішана форма, субклінічний гіпотиреоз (на тлі приймання

calcium ions – 1.25 mmol/l (1.12–1.32); magnesium – 0.75 mmol/l (0.66–1.07).

Based on the diagnostic data, a clinical diagnosis was established: multiple neoplasia syndrome type 1 (multiple neoplasia of the pancreas without proven hormonal activity, hormonally inactive pituitary adenoma, left adrenal gland adenoma hormonally inactive), secondary glucocorticoid deficiency. AIT, mixed form, subclinical hypothyroidism (against the background of psychotropic drugs). Congenital cataract and glaucoma of both eyes. Osteoma of the large wing of the cuneiform bone on the right.

Patient was prescribed with dexamethasone (i/m 8 mg/day). The blood level of glucose was normalized to 4.2–5.7 mmol/l and ACTH – 2.5 pmol/l (7.2–63.3). Other laboratory parameters, such as insulin – 7.52  $\mu$ U/ml (2.6–24.9); C-peptide – 0.94 ng/ml (0.69–2.45) remained unchanged.

To clarify the diagnosis, the clinical council decided to conduct an open trepan biopsy of the pancreas with subsequent immunohistochemical examination.

On May 23, 2019, a laparotomy was performed: revision of the pancreas revealed that in all segments of the pancreas, tumor-like formations of different consistency from soft-elastic to dense-elastic (not less than 6, size – from 1 to 2 cm) were determined.

Based on the patient's anamnesis, CT data and open audit, the process was finally recognized as unresectable. An incisional biopsy of a tumor of the body of the pancreas was performed.

The morphological picture and results of the IHC study correspond to a highly differentiated neuroendocrine tumor – NET G1 (ICD-O code 8240/3).

The results of immunohistochemical (IHC) examination of tumor cells revealed the following positive markers: cytokeratin total, CD56, chromogranin A, synaptophysin.

The number of mitotic figures in tumor tissue per 2.0 mm<sup>2</sup>; the proliferative index of the tumor in the study on the marker Ki 67 was less than 1% of tumor cells.

The tumor is limited by a connective tissue capsule, the integrity of which is sometimes violated. The tumor is present in the marked edge of the resection (R1).

Probable signs of lymphovascular and perineural invasion within the material were not recognized.

For brachytherapy of a tumor of a pancreas intraducers are brought in an epiploon bag with installation under a back wall of a stomach of a protective PVC membrane.

#### The final clinical diagnosis

Syndrome of multiple neoplasia type 1 (neuroendocrine tumor of the pancreas G1, pT3N0M0 without specific hormonal activity (clinical insulinoma) stage II B, clinical group II; psychotropic drugs). Osteoma of the large wing of the cuneiform bone on the right. Congenital cataract and glaucoma of both eyes. Multiple stigmas of dysembryogenesis.

психотропних препаратів). Остеома великого крила клиноподібної кістки праворуч. Вроджена катаракта і глаукома обох очей. Множинні стигми дизембриогенезу.

У травні 2019 р. на апараті MULTISOURSCE проведена паліативна контактна брахітерапія за допомогою чотирьох аплікаторів, встановлених інтраопераційно. СОД на осередки у підшлунковій залозі 18 Гр (РОД 3 Гр 5 разів на тиждень). Промених реакцій не відзначалось. На 4 курсі спостерігалася клінічна позитивна динаміка у вигляді відсутності гіпоглікемічних станів, судомного синдрому. На 5-ту добу після закінчення брахітерапії – відміна глюкокортикоїдного супроводу. Зазначений стабільний рівень глікемії (4,8–5,4 ммоль/л) в межах референтних значень.

Під час контрольного обстеження мали нормальні показники глюкози крові – 5,33 ммоль/л; інсуліну – 14,06 мкМОд/мл (2,6–24,9); С-пептиду – 2,13 нг/мл (0,69–2,45); ІФР – 152 мкг/л (115–340), проте відзначалось незначне підвищення рівня хромограніну А – 115 нг/мл (27–94) та індексу Хома – 3,33 (2,77).

З січня 2020 р. напади відновилися.

У лютому 2020 р. проведена КТ: в голівці, тілі та хвості підшлункової залози зберігаються множинні вогнища в колишній кількості та розмірах (макс. 13 x 10 мм), з накопиченням контрасту в артеріальну фазу та вимиванням у венозну кров. Клінічно – відновлення нападів гіпоглікемії.

У березні 2020 р. з урахуванням попередньої брахітерапії проведено дистанційну променеву терапію на лінійному прискорювачі CLINAC-600С (6MeV) в режимі класичного фракціонування (РОД 1,8 Гр 5 разів на тиждень), СОД на всю підшлункову залозу 30,6 Гр. Опромінення проводилося з п'яти полів, максимальна доза на підшлункову залозу складала 108% від запланованої, мінімальна 95%. У зону опромінення входили такі органи ризику, як ліва частка печінки, яка отримала не більш ніж 40 % дози, та кишечник, який отримав максимум 70%, що є допустимим рівнем (рис. 2). Побічних ефектів не відмічалось. Клінічно – зменшення частоти приступів гіпоглікемії (рис. 2).

In May 2019, palliative contact brachytherapy was performed on the MULTISOURSCE device with the help of 4 applicators installed intraoperatively. TFD on cells in the pancreas 18 Gy (SFD 3 Gy 5 times a week). No radiation reactions were observed. In the 4th year there was a clinical positive dynamics in the form of the absence of hypoglycemic states, convulsive syndrome. On the 5th day after the end of brachytherapy – cancellation of glucocorticoid support. A stable glycemic level (4.8–5.4 mmol/l) was indicated within the reference values.

The control examination revealed normal blood glucose levels – 5.33 mmol/l; insulin – 14.06  $\mu$ Mod/ml (2.6–24.9); C-peptide – 2.13 ng/ml (0.69–2.45); IGF – 152  $\mu$ g/l (115–340), however, there was a slight increase in the level of chromogranin A – 115 ng/ml (27–94) and the Homa index – 3.33 (2.77).

From January 2020, the seizures resumed.

In February 2020, CT of the head, body and tail of the pancreas showed that multiple foci remained in the same number and size (max. 13 x 10 mm), with the accumulation of contrast in the arterial phase and leaching into the venous blood. Clinically – the recovery of hypoglycemia.

In March 2020, taking into account the previous brachytherapy, remote radiation therapy was performed on a linear accelerator CLINAC-600C (6MeV) in the mode of classical fractionation (SFD 1.8 Gy 5 times a week), TFD for the entire pancreas 30.6 Gy. Irradiation was performed from five fields, the maximum dose for the pancreas was 108% of the planned, the minimum 95%. The irradiation area included such risk organs as the left lobe of the liver, which received no more than 40% of the dose, and the intestine, which received a maximum of 70%, which is an acceptable level (Fig. 2). No side effects were noted. Clinically – a decrease in the frequency of hypoglycemia (Fig. 2).

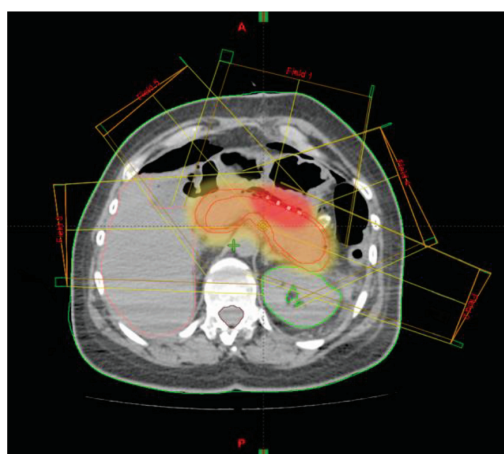


Рис. 2. – План поєднано-променевого лікування  
Fig. 2. – Combined radiation therapy protocol

У травні 2021 р. при КТ у підшлунковій залозі стабілізація процесу, однак у зв'язку з відновленням

In May 2021, CT data showed stabilization of the process in the pancreas, but in connection with the resum-

нападів гіпоглікемії та появою дисгормональної остеопатії проведений курс дистанційної променевої терапії на всю підшлункову залозу, РОД 1,8 Гр СОД 20 Гр одночасно з введенням бісфосфонатів (золедронова кислота 4 мг кожні 28 днів №2). СОД на підшлункову залозу з урахуванням раніше отриманої ППТ згідно з перерахунком за факторами «час-доза-фракціонування» є ізоєфективною 50 Гр.

## ВИСНОВКИ

Таким чином у хворі з синдромом множинної неоплазії I типу, нейроендокринною пухлиною підшлункової залози G-1 T3N0M0 ст. ІІВ, за допомогою багатоетапної поєднано-променевої терапії протягом двох років досягнута стабілізація процесу, що свідчить про ефективність даного методу у якості альтернативи хірургії в нерезектабельних випадках.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Anguezomo G., El Mghari G., El Ansari N. Multiple endocrine neoplasia type 1: about a case. *The Pan African medical journal*. 2019. Vol. 33. 238 p. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.238.18053>
2. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. F1000 Faculty Rev-73 p. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.7230.1>
3. Al-Salameh A., Cadiot G., Calender A., Goudet P., Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nature reviews. Endocrinology*. 2021. Vol. 17(4). P. 207–224. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>
4. Norton J. A., Krampitz G., Jensen R. T. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics and Clinical Management. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015. Vol. 24(4). P. 795–832. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.06.008>
5. Kamilaris C. D. C., Stratakis C. A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. 339 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>
6. Lawrence B., Gustafsson B. I., Chan A., Svejda B., Kidd M., Modlin I. M. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011. Vol. 40(1). P. 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005>
7. Brandi M. L., Agarwal S. K., Perrier N. D., Lines K. E., Valk G. D., Thakker R. V. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocrine Reviews*. 2021. Vol. 42(2). P. 133–170. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa031>
8. Thakker R. V., Newey P. J., Walls G. V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P. R. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012. Vol. 97(9). P. 2990–3011. DOI: <https://doi.org/doi:10.1210/jc.2012-1230>

ption of hypoglycemia and the emergence of dysgормонаl osteopathy, a course of remote radiation therapy for the entire pancreas, SFD 1.8 Gy TFD 20 Gy simultaneously with the introduction of bisphosphonates (4 mg of zoledronic acid every 28 days №2). TFD on the pancreas, taking into account the previously obtained PPT according to the calculation of the factors “time-dose-fractionation”, is isoeffective 50 Gy.

## CONCLUSIONS

Thus, in a patient with multiple neoplasia type I, neuroendocrine tumor of the pancreas G-1 T3N0M0 IIB stage, with the help of multi-stage combined radiation therapy for 2 years, stabilization of the process was achieved, which indicates the effectiveness of this method as an alternative treatment to surgery in unresectable cases.

## REFERENCES

1. Anguezomo G, El Mghari G, El Ansari N. Multiple endocrine neoplasia type 1: about a case. *The Pan African medical journal*. 2019;33:238. (In English). DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.238.18053>
2. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Research*. 2017;6:F1000 Faculty Rev-73. (In English). DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.7230.1>
3. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nature reviews. Endocrinology*. 2021;17(4):207–24. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>
4. Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics and Clinical Management. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015;24(4):795–832. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.06.008>
5. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:339. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>
6. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011;40(1):1–18. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005>
7. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocrine Reviews*. 2021;42(2):133–70. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa031>
8. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):2990–3011. (In English). DOI: <https://doi.org/doi:10.1210/jc.2012-1230>

### Перспективи подальших досліджень

Необхідно продовжити спостереження за пацієнткою, а також включити до групи спостереження нових пацієнтів з інсуліномами підшлункової залози, у яких наявні техніко-топометричні можливості для проведення внутрішньотканинної брахітерапії як основного компонента променевого лікування.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

### Подяка

Співробітникам діагностичного центру «Бригід» на чолі з директором М. Ю. Бреславським.

### Prospects for further research

It is necessary to continue the observation of the patient, as well as to include in the observation group new patients with pancreatic insulinomas, who have technical and topometric capabilities for intra-tissue brachytherapy as a major component of radiation therapy.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding information

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

### Acknowledgements

Acknowledgments to the staff of the diagnostic center “Brigid” led by the director Breslavsky M. Y.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Красносельський Микола Вілленович** – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net

тел.: +38 (057) 725-50-12

*Внесок автора: консультація пацієнтки на етапах лікування.*

**Свинаренко Андрій Вікторович** – д-р мед. наук, лікар-радіолог Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: asvynarenko@ukr.net

моб.: +38 (066) 990-68-70

*Внесок автора: проведення променевої терапії, оцінка її ефективності.*

**Підченко Наталія Сергіївна** – молодший науковий співробітник відділу радіології групи ядерної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;

e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua

тел.: +38 (057) 725-50-72

*Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту, курація хворої.*

**Сімбірова Анна Сергіївна** – кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу радіології групи променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024;

e-mail: anuta.nesterenko@gmail.com

моб.: +38 (099) 414-81-13

*Внесок автора: проведення променевої терапії, введення бісфосфонатів, курація на етапах лікування.*

## INFORMATION ON THE AUTHORS

**Krasnoselskyi Mykola Villenovich** – Doctor of Medical Science, Director of State Organization “Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine”, 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net

tel. +38 (057) 725-50-12

*Author contributions: patient consultation during treatment.*

**Svynarenko Andrii Viktorovych, MD**, radiologist State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: asvynarenko@ukr.net

mob.: + 38 (066) 990-68-70

*Author's contribution: radiation therapy, evaluation of its effectiveness.*

**Pidchenko Nataliia Serhiivna** – junior researcher of the Research groups Radiology and Nuclear Medicine State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua

tel.: +38 (057) 725-50-72

*Author contributions: collection, processing, analysis, writing text, curation patient.*

**Simbirova Anna Sergiivna**, Candidate of Medical Science, junior researcher of the Research groups Radiology and radiation therapy group State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: anuta.nesterenko@gmail.com

tel.: +38 (099) 414-81-13

*Author contributions: radiotherapy, bisphosphonates, curation on the process of treatment.*