

Antyproliferacyjne działanie analogów somatostatyny – przesłanie z badania PROMID

Antiproliferative effect of somatostatin analogs – PROMID study

prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła,
dr n. med. Violetta Rosiek

Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła



WSTĘP

PROMID – pierwsze prospektywne, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo badanie, które udowodniło antyproliferacyjne działanie analogów somatostatyny (oktreotydu LAR) u chorych na nowotwory neuroendokrynne typu *midgut*

Poniżej przedstawione komentarze dotyczą artykułu oryginalnego Rinke i wsp. „Randomizowane badanie prospektywne z podwójnie ślepą próbą, pod kontrolą placebo, dotyczące skuteczności oktreotydu LAR w kontroli wzrostu nowotworu u chorych z guzami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita z przerzutami odległymi: raport grupy badawczej PROMID”, który ukazał się w „Journal of Clinical Oncology” (2009; 27: 4656-4663).

Jednym z niekwestionowanych wskazań do stosowania analogów somatostatyny (SST) jest opanowanie objawów klinicznych u chorych na nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP NEN, *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*). Pomimo wielu badań obserwacyjnych, zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*, działanie anty-

proliferacyjne tych leków było kwestią dyskusyjną, szczególnie zaś u chorych z NEN nieczynnymi hormonalnie.

Leczenie antyproliferacyjne u chorych z wysoko zróżnicowanymi NEN z przerzutami odległymi ma na celu zmniejszenie masy guza, opóźnienie progresji choroby i wydłużenie życia. Udowodnienie takiego działania było założeniem przeprowadzonego badania.

Do badania PROMID włączono 85 chorych (tab. 1) wcześniej nieleczonych, z wysoko zróżnicowanymi NEN pochodzącymi ze środkowego odcinka prajelita typu *midgut* (MNEN, *midgut neuroendocrine neoplasms*). Badana grupa otrzymywała długo działający analog somatostatyny – oktreotydu LAR, w dawce 30 mg domięśniowo, w miesięcznych odstępach aż do momentu wystąpienia progresji udokumentowanej badaniem tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) albo do zgonu pacjenta. Przeanalizowano 67 progresji guzów i 16 zgonów. Pierwszorzędowym celem badania była ocena czasu do progresji (TTP, *time to progression*), a drugorzędowe cele badania stanowiła ocena czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), jakości życia oraz biochemicznej i klinicznej odpowiedzi na leczenie.

TABELA 1.

Wybrane parametry demograficzne i kliniczne chorych z NEN w punkcie początkowym badania, zmodyfikowano wg [1].

Parametr	Grupa leczona oktreotydem (n=42)		Grupa z placebo (n=43)		Ogółem (n=85)		P
	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	
Wiek (lata)							
Mediana	63,5		61		62		0,5355
Czas od rozpoznania w miesiącach							
Mediana	7,5		3,3		4,3		
Sprawność w skali Karnofsky'ego >80%	35	83,3	38	88,4	73	85,9	0,5486
Zespół rakowiaka	17	40,5	16	37,2	33	38,8	0,8256
Resekcja guza pierwotnego	29	69,1	27	62,8	56	65,9	0,6487
Ki-67 do 2%	41	97,6	40	93,0	81	95,3	0,6160
Przerzuty do wątroby							
0%	7	16,7	5	11,6	12	14,1	
0–10%	25	59,5	27	62,8	52	61,2	
10–25%	3	7,1	2	4,7	5	5,9	
25–50%	5	11,9	4	9,3	9	10,6	
>50%	2	4,8	5	11,6	7	8,2	
Stężenie chromograniny A							
Podwyższone	26	61,9	30	69,8	56	65,9	0,7409
Niepodwyższone	15	35,7	12	27,9	27	31,8	

NEN (*neuroendocrine neoplasm*) – nowotwór neuroendokryny

Komentarz: Jednym z atutów badania PROMID była jednorodna populacja badanych chorych. Chorzy włączeni do badania mieli nowo rozpoznaną chorobę, do tej pory nieleczoną, z obecnością przerzutów lokalnie nieoperacyjnych MNEN lub o nieznanym ognisku pierwotnym, gdy nie zlokalizowano pierwotnego ogniska nowotworu. Sześćdziesięciu pięciu chorych (76%) miało przeprowadzoną resekcję guza pierwotnego, zanim włączono ich do badania, inne leczenie nie było dozwolone. U 95% pacjentów indeks proliferacyjny Ki-67 wynosił poniżej 2%, co oznacza wysokie zróżnicowanie NEN.

WYNIKI

Skuteczność

Mediana czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie otrzymującej oktreotyde LAR i w grupie placebo wynosiła odpowiednio 14,3 i 6 miesięcy (hazard względny [HR]=0,34; $P=0,000072$). Zaobserwowano 26 i 41 przypadków progresji, odpowiednio w grupie leczonej i w grupie otrzymującej placebo. Po 6 miesiącach leczenia stabilizację choroby obserwowano u 66,7% pacjentów w grupie otrzymującej oktreotyde LAR i u 37,2% pacjentów z grupy

placebo. Nowotwory hormonalnie czynne i nieczynne wykazywały podobną odpowiedź na leczenie.

Progresję choroby lub zgon związany z nowotworem obserwowano u 19 i 38 osób, otrzymujących odpowiednio oktreotyde LAR i placebo ($HR=0,2$; $P=0,000036$).

Wynik leczenia był podobny u chorych z guzami hormonalnie czynnymi ($HR=0,23$) i u chorych z guzami nieczynnymi ($HR=0,25$).

W grupie leczonej analogiem SST i w grupie otrzymującej placebo zaobserwowano odpowiednio 7 i 9 zgonów. Przyczyna zgonu nie była związana z nowotworem u dwóch leczonych chorych (udar) i u jednego pacjenta otrzymującego placebo (zawał serca). U jednego pacjenta otrzymującego placebo przyczyna zgonu była nieznaną. Mediana całkowitego czasu przeżycia w grupie leczonej oktreotydem LAR nie mogła być oszacowana, natomiast szacowany czas 73,7 miesiąca w grupie otrzymującej placebo nie był dostatecznie wiarygodny z uwagi na małą liczbę zgonów.

Komentarz: Uzyskane wyniki potwierdziły więc skuteczność działania przeciwproliferacyjnego oktreotydu. Badanie PROMID, jako pierwsze z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, wykazało, że leczenie oktreo-

tydem LAR w porównaniu z placebo wydłuża czas do progresji nowotworu u chorych z czynnymi i nieczynnymi hormonalnie MNEN (jelito czcze, jelito kręte, wyrostek robaczkowy i proksymalna część jelita grubego). Obserwowano korzyści z takiego leczenia pod postacią wydłużenia mediany czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie otrzymującej oktreotydem LAR po 6 miesiącach terapii oraz uzyskano stabilizację choroby u niemal 70% chorych w tej grupie. Pomimo małej liczby losowo przydzielonych pacjentów występowały istotne statystycznie różnice między dwiema leczonymi grupami w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, czyli czasu do progresji nowotworu.

Obecnie nie można stwierdzić, czy wyniki badania PROMID wskażą na dłuższy całkowity czas przeżycia w grupie chorych początkowo leczonych oktreotydem LAR w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, a następnie kontynuowanym leczeniem tym analogiem po udokumentowaniu progresji choroby. Autorzy badania będą kontynuowali obserwację wszystkich pacjentów i w przyszłości przedstawią wyniki.

Odpowiedź na leczenie według kryteriów WHO

Progresja choroby po 6 miesiącach od randomizacji wystąpiła u 10 z 42 leczonych oktreotydem LAR oraz u 23 z 43 chorych otrzymujących placebo. Stabilny przebieg choroby obserwowano u 28 z 42 i 16 z 43 pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej analog SST i otrzymującej placebo. W każdej z grup zaobserwowano tylko po jednym przypadku częściowej remisji. Nie wystąpił ani jeden przypadek całkowitej remisji. Spośród 85 pacjentów u sześciu odpowiedź nowotworu na leczenie była nieznana.

Komentarz: Chorzy w tym badaniu byli leczeni we wczesnym stadium choroby i najczęściej mieli nieliczne przerzuty do wątroby. U każdego pacjenta w grupie placebo nastąpiła progresja nowotworu, u niektórych nastąpiło to szybko, u innych – do 30 miesięcy po randomizacji. Wydaje się więc, że najbardziej odpowiadają na leczenie oktreotydem LAR chorzy z wolną progresją nowotworu.

Wpływ na występowanie objawów klinicznych NEN – odpowiedź objawowa

Wśród włączonych do badania objawowych chorych po 6 miesiącach terapii u siedmiu leczonych analogiem SST i u trzech otrzymujących placebo liczba epizodów nagłego

zaczernienia skóry była mniejsza niż jeden. Spośród sześciu pacjentów z grupy leczonej oraz siedmiu pacjentów z grupy otrzymującej placebo, u których występowała biegunka z częstością ≥ 4 wypróżnień na dobę, odpowiednio u dwóch i u jednego nastąpiło zmniejszenie częstości oddawania stolca.

Odpowiedź biochemiczna

W momencie randomizacji stężenie CgA było zwiększone u 26 z 41 pacjentów leczonych oktreotydem LAR i u 30 z 42 pacjentów otrzymujących placebo. Po 6 miesiącach normalizację zwiększonych stężeń CgA obserwowano odpowiednio u dziewięciu i u czterech chorych.

Komentarz: Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworami hormonalnie czynnymi i nieczynnymi oraz między chorymi z podwyższonym i z prawidłowym stężeniem chromograniny A (CgA), co wskazuje na porównywalną skuteczność analogu SST, niezależną od wymienionych parametrów.

Jakość życia

Obie grupy badane charakteryzowały się zbliżoną ogólną jakością życia w momencie randomizacji i po 6 miesiącach leczenia.

Jakość życia u chorych z NEN pogarsza się powoli, wraz z progresją choroby. W badaniu PROMID jakość życia oceniana po 6 miesiącach od randomizacji była podobna w obydwu badanych grupach, w chwili gdy u 70% pacjentów ogólna masa przerzutów do wątroby stanowiła 70% narządu.

Czynniki prognostyczne wpływające na działanie antyproliferacyjne

Ponadto wykazano, że na działanie przeciwo proliferacyjne miały wpływ takie czynniki jak ogólna masa przerzutów w wątrobie (*hepatic tumor burden*) oraz resekcja guza pierwotnego. Ogólna masa przerzutów w wątrobie może być istotnym czynnikiem rokowniczym. Resekcja guza pierwotnego i czas od rozpoznania choroby również wydają się mieć wpływ na czas do wystąpienia progresji guza. Tę ostatnią zależność sugeruje występowanie krótszego odstępu czasu między rozpoznaniem choroby a rozpoczęciem leczenia u chorych z gorszym rokowaniem.

Największe korzyści z leczenia oktreotydem LAR osiągnięto u chorych po resekcji guza pierwotnego i u chorych z masą przerzutów w wątrobie zajmujących $\leq 10\%$

tego narządu, którzy stanowili 75% badanej populacji. W tej podgrupie 32 pacjentów mediana czasu do progresji wynosiła 27 miesięcy w porównaniu z 10 miesiącami u 10 chorych z dużą masą przerzutów w wątrobie. Ta różnica w odpowiedzi na leczenie między chorymi z małą i z dużą masą przerzutów w wątrobie może odzwierciedlać różnice w przebiegu choroby. Jeśli chory z nowo rozpoznany MNEN ma w dużym stopniu zajęta wątrobę przez zmiany przerzutowe, może należeć do grupy z bardziej złośliwymi odmianami tej choroby mimo histologicznych kryteriów wysokiego zróżnicowania i odnieść mniejsze korzyści z leczenia analogami SST. Co prawda chorzy z większą masą przerzutów do wątroby (powyżej 10% tego narządu) w momencie rozpoznania również odpowiedzieli na leczenie oktreotydem LAR, ale w mniejszym stopniu.

Jak wynika z raportu badania PROMID, do oceny zastosowano dwu- i wieloczynnikową analizę, przy uwzględnieniu potencjalnych czynników prognostycznych, takich jak czas od rozpoznania do wyników leczenia w grupie oktreotydu LAR versus placebo. Analizy te wykazały, że wpływ czasu od rozpoznania prowadzi do nieznacznego osłabienia efektu terapeutycznego. Tabela 2 w tym raporcie pokazuje mniejsze znaczenie czasu od rozpoznania niż innych czynników, takich jak ogólna masa przerzutów w wątrobie oraz resekcja guza pierwotnego.

TABELA 2.

Czynniki prognostyczne czasu progresji choroby lub zgonu związanego z nowotworem skorygowane względem rodzaju leczenia; dane oparte na analizie dwuwymiarowej (*per protocol*), zmodyfikowano wg [1].

Czynnik	P	HR	95% CI
Czynność hormonalna NEN	0,2420	1,38	0,81–2,37
Obecność przerzutów do wątroby zajmujących > lub ≤10%	0,0009	2,81	1,53–5,18
Podwyższone stężenie chromograniny A	0,3098	1,36	0,75–2,48
Sprawność w skali Karnofsky'ego ≤ lub >80%	0,6518	1,21	0,54–2,71
Wiek ≥ lub <63 lat	0,1709	1,47	0,85–2,56
Resekcja lub brak resekcji guza pierwotnego	0,1040	1,60	0,91–2,80
Czas od rozpoznania ≥ lub <4,3 miesiąca	0,0806	0,62	0,36–1,06

HR (*hazard ratio*) – hazard względny; NEN (*neuroendocrine neoplasm*) – nowotwór neuroendokryny

Komentarz: Najkorzystniejszy efekt leczenia zaobserwowano u pacjentów z nielicznymi przerzutami do wątroby i po resekcji guza pierwotnego.

Masa przerzutów nowotworowych do wątroby powinna być określona na początku badania, ponieważ to kryterium jest ważnym czynnikiem stratyfikacji w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dalsze badania powinny określić grupę pacjentów o największym prawdopodobieństwie korzyści z leczenia oktreotydem LAR.

Reasumując. Mediana czasu do wystąpienia progresji nowotworu w grupie otrzymującej oktreotydu LAR i w grupie placebo wynosiła odpowiednio 14,3 i 6 miesięcy (hazard względny [HR]=0,34; P=0,000072). Po 6 miesiącach leczenia stabilizację przebiegu choroby obserwowano u 66,7% pacjentów w grupie otrzymującej analog SST i u 37,2% pacjentów w grupie placebo. Nowotwory czynne i nieczynne hormonalnie wykazywały podobną odpowiedź na leczenie. Najkorzystniejszy efekt leczenia obserwowano u pacjentów z nielicznymi przerzutami do wątroby i po resekcji guza pierwotnego. W grupie leczonej i w grupie otrzymującej placebo zaobserwowano odpowiednio 7 i 9 zgonów. HR dla całkowitego czasu przeżycia wynosił 0,81.

WNIOSKI Z BADANIA

W porównaniu z placebo oktreotydu LAR wydłużał czas do wystąpienia progresji u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, pochodzącymi ze środkowego odcinka prajelita, z przerzutami odległymi.

Pacjenci leczeni tym analogiem SST mieli istotnie większą redukcję ryzyka progresji guza w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W grupie chorych leczonych uzyskano kontrolę wzrostu guza, gdyż 2/3 pacjentów w ciągu 6 miesięcy wykazywało stabilizację choroby.

Ze względu na małą liczbę obserwowanych zgonów nie można wyciągnąć właściwych wniosków dotyczących czasu przeżycia chorych z NEN leczonych analogami SST.

Omawiając badanie PROMID, jego autorzy zwracają uwagę, iż najkorzystniejszym osiągniętym wynikiem była stabilizacja wzrostu guza, powodująca istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji. Pacjenci z guzami hormonalnie czynnymi i z guzami nieczynnymi wykazywali podobną odpowiedź na leczenie, natomiast działanie antyproliferacyjne było bardziej zaznaczone u chorych po resekcji guza pierwotnego i chorych z masą przerzutów w wątrobie zajmującą ≤10% tego narządu. Wydaje się więc, że nowo

zdiagnozowani pacjenci z nielicznymi przerzutami do wątroby oraz po resekcji guza pierwotnego są najbardziej odpowiednimi kandydatami do leczenia oktreotydem LAR. Badacze podkreślają konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań z udziałem większej liczby chorych w celu identyfikacji innych parametrów, które mogą wpływać na aktywność antyproliferacyjną oktreotydu LAR, jak również ustalenia, czy pacjenci z licznymi przerzutami do wątroby, ale o wolnym tempie rozwoju choroby mogliby reagować korzystniej na leczenie analogami SST.

W niniejszym badaniu nie udało się wykazać korzystnego wpływu oktreotydu na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Wprawdzie wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby dzięki leczeniu antyproliferacyjnemu może mieć wpływ na czas przeżycia, ale na podstawie omawianego badania nie można wyciągnąć wniosków dotyczących całkowitego czasu przeżycia. Wśród kryteriów włączenia do badania PROMID nie było progresji choroby, toteż autorzy badania uznali za problematyczne czekanie na progresję nowotworu lub oferowanie placebo pacjentom z progresją.

Zdaniem autorów leczenie analogami SST jest postępowaniem z wyboru u pacjentów z nowo zdiagnozowanymi, wysoko zróżnicowanymi, hormonalnie czynnymi lub nieczynnymi NEN ze środkowego odcinka prajelita z przerzutami odległymi i ograniczonym zajęciem wątroby przez przerzuty.

Komentarz: Przeprowadzenie badań kontrolowanych u chorych z NEN wymaga, z uwagi na rzadkie występowanie tych nowotworów, znacznie więcej czasu niż badania kliniczne nowotworów występujących znacznie częściej. Do badania PROMID włączono chorych z wysoko zróżnicowanymi NEN pochodzącymi ze środkowego odcinka prajelita, dotychczas nieleczonych. Te kryteria selekcji wraz z zaprojektowaniem badania z podwójnie ślepą próbą były głównymi przyczynami małej rekrutacji. Nie było do tej pory porównywalnych badań w literaturze, poza toczącym się badaniem z lanreotydem, kontrolowanym placebo, które w przyszłości przyczyni się do wyjaśnienia roli analogów somatostatyny w leczeniu neuroendokrynnych guzów trzustki.

Należy również pamiętać o możliwych odległych skutkach ubocznych (nawet jeśli są one bardzo ograniczone i mamy poczucie, że jest to bezpieczne leczenie), mogą one wpływać na całkowity czas przeżycia. Chorzy z NEN o powolnym przebiegu mają oczekiwaną długą żywotność, a jeśli wcześniej włączamy ten lek i używamy go przez wiele lat, musimy uświadomić sobie, że lek może nie być tak dobrze

tolerowany, jak możemy ocenić na podstawie aktualnych danych.

Dane z badania PROMID nadal pozostawiają nierozwiązane pewne istotne kwestie: Czy obydwie badane grupy były porównywalne? Czy różny czas od rozpoznania w obu leczonych grupach mógł mieć wpływ na ogólny wynik badania, a zatem którzy pacjenci odnieśli największe korzyści z leczenia? Autorzy badania podają, że ten różny czas od postawienia rozpoznania był wyłącznie wynikiem przypadku. Dwóch pacjentów ze znacznie dłuższym czasem diagnozy, a tym samym i różnym czasem randomizacji przydzielono losowo do grupy z oktreotydem LAR. Wartość P w odniesieniu do zgodności czasu rozpoznania nie powinna być mylnie interpretowana jako znamienne statystycznie różnica. Jedną z wątpliwości dotyczących tego badania pozostaje próba uogólnienia wyników na inne guzy neuroendokrynnne. Również wpływ badanego analogu SST na czas przeżycia całkowitego pozostaje kwestią otwartą. Wziąwszy pod uwagę wyniki tej wstępnej analizy, jest mało prawdopodobne, że to badanie będzie w stanie określić wpływ leczenia na przeżycie u tych pacjentów.

Analiza przebiegu badania PROMID nasuwa pytania: Czy wczesne leczenie pacjentów bezobjawowych jest lepsze od czekania na rozwój objawów lub progresję choroby? Jaka jest optymalna dawka oktreotydu LAR? Może okazać się, że niektórzy pacjenci zareagują na mniejsze dawki, a inni mogą wymagać stosowania większych dawek tego analogu. Autorzy badania PROMID preferują wczesne leczenie chorych w stadium przerzutowym wysoko zróżnicowanych NEN typu *midgut*. Tak więc badanie PROMID powinno być impulsem do nowej generacji prób i badań, odpowiadających na te wszystkie pytania. Jakie przesłanie płynie z badania PROMID dla praktyki klinicznej?

1. Wyniki tego badania wskazują, że stosowanie oktreotydu LAR w dawce 30 mg na miesiąc hamuje wzrost guza wysoko zróżnicowanego NEN typu *midgut*.
2. Efekt leczenia jest porównywalny u chorych z objawami i u chorych bez objawów zespołu rakowiaka.
3. Efekty leczenia są korzystniejsze u chorych poddanych resekcji guza pierwotnego oraz z małą masą przerzutów do wątroby.
4. Oktreotydyd LAR może być traktowany jako dopuszczalna opcja leczenia w celu opóźnienia progresji choroby u pacjentów z NEN typu *midgut* lub NEN o nieznanym ognisku pierwotnym.

Wyniki badania PROMID miały istotny wpływ na zalecenia towarzyszeń onkologicznych na całym świecie. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w USA zmienił swoje wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w NEN, gdzie leczenie oktreotydem LAR jest zalecane u pacjentów z zespołem rakowiaka, z przerzutami nowotworowymi oraz z progresją choroby, jak również może być stosowane u chorych bez objawów zespołu rakowiaka. Reasumując – randomizowane badanie PROMID wyraźnie wykazało przeciwnowotworową aktywność oktreotydu LAR w nowotworach neuroendokrynych typu *midgut*

(MNEN), dostarczyło nam dowodów na działanie antyproliferacyjne tego analogu SST. Nie wiemy natomiast, czy tak korzystnie wyrażone działanie antyproliferacyjne odnosi się również do innych lokalizacji guza pierwotnego. Tak więc zastosowanie analogu somatostatyny jest leczeniem pierwszego rzutu w MNEN aktywnych hormonalnie oraz bez względu na czynność wydzielniczą nowotworu. Ponadto może ono być rozpatrywane jako potencjalna metoda leczenia u chorych po przebytych operacjach cytoredukcyjnych czy terapii radioizotopowej, z niewielką liczbą pozostałych przerzutów.

Piśmiennictwo

1. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al.: Placebo-controlled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4656-4663.
2. Chua Y.J., Michael M., Zalcberg J.R. et al.: Antitumor effect of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(3): e41-e42.
3. Arnold R., Müller H.H., Rinke A.: Reply to Y.J. Chua et al. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(3): e43-e44.
4. Arnold R., Rinke A., Klose K.J. et al.: Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: A randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 761-771.
5. Oberg K.: Key Peer-Reviewed Papers from Leading Journals. *NET Journal Club* 2010; 1(2): 5-23.
6. Guzy neuroendokryne układu pokarmowego. Kos-Kudła B. (red.). *Via Medica*, Gdańsk 2010: 1-362.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła
Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice
tel./fax: (32) 358-13-66
e-mail: endoklin@sum.edu.pl