

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



Lek. Agnieszka Janiec

Ocena obrazu klinicznego i profilu hormonalnego u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki z uwzględnieniem polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2 i stosowanego leczenia farmakologicznego.

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz

Szczecin 2023 r.

Niniejszą rozprawę doktorską dedykuję

Mojej Rodzinie.

SPIS TREŚCI

PODZIĘKOWANIA.....	6
WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW i SYMBOLI.....	7
I. WSTĘP.....	12
1. Nowotwory neuroendokrynne.....	12
2. Nowotwory neuroendokrynne trzustki (PanNEN).....	18
a) Diagnostyka nowotworów neuroendokrynych trzustki	19
b) Guzy neuroendokrynne trzustki czynne hormonalnie	22
c) Guzy neuroendokrynne trzustki nieczynne hormonalnie.....	23
d) Leczenie guzów neuroendokrynych trzustki.....	24
3. Somatostatyna.....	28
4. Receptory somatostatynowe.....	28
II. ZAŁOŻENIA i CELE PRACY.....	31
III. MATERIAŁ i METODYKA.....	32
1. Kryteria kwalifikacji do badania	32
2. Podstawowe procedury.....	32
3. Badania laboratoryjne, genetyczne i obrazowe.....	32
4. Ocena objawów klinicznych.....	35
5. Charakterystyka grup.....	35
IV. SCHEMAT STATYSTYCZNEJ ANALIZY DANYCH.....	40

V. WYNIKI BADAŃ	41
1. Analiza objawów klinicznych w grupie pacjentów leczonych i w grupie pacjentów nieleczonych	41
2. Analiza stężeń hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych oraz w grupie pacjentów nieleczonych	49
3. Analiza znaczenia polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 u pacjentów z PanNEN	62
4. Analiza skuteczności leczenia analogami somatostatyny w grupie pacjentów z PanNEN.....	96
VI. DYSKUSJA	98
1. Objawy kliniczne.....	100
2. Skuteczność leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny	103
3. Profil hormonalny	106
a) Testy tarczycowe.....	106
b) ACTH i kortyzol	108
c) IGF-1	109
4. Markery guzów neuroendokrynych.....	110
a) Chromogranina A.....	110
b) kwas 5 HIAA.....	113
5. Gospodarka węglowodanowa a guzy neuroendokryne.....	115
6. Zespół MEN-1	117
7. Polimorfizm genu receptora somatostatynowego typu 2.....	118
8. Implikacje kliniczne.....	122
9. Potencjalne ograniczenia badania.....	123
VII. WNIOSKI.....	124
VIII. STRESZCZENIE.....	125

IX. SUMMARY	127
X. SPIS TABEL	129
XI. SPIS RYCIN.....	130
XII. PIŚMIENNICTWO.....	139

PODZIĘKOWANIA

Serdeczne podziękowania za możliwość rozwoju naukowego, opiekę merytoryczną oraz motywację zechcą przyjąć:

Promotor pracy Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

- ACC** (adenoid cystic carcinoma), rak gruczołowo-torbielowaty
- ACL** (adenylate cyclase), cyklaza adenylanowa
- ACTH** (adrenocorticotrophic hormone), adrenokortykotropina
- ADM** adriamycyna
- AIR** (acute insulin response), ostra odpowiedź insulinowa
- AJCC** (American Joint Committee on Cancer), Amerykański Wspólny komitet ds. Raka
- AUC** (Area Under ROC Curve), pole pod krzywą ROC
- BMI** (Body Mass Index), wskaźnik masy ciała
- CAP** kapecytabina
- CAPTEM** chemioterapia: kapecytabina i temozolomid
- CAPOX** chemioterapia: kapecytabina i oksaliplatyna
- CBDCA** karboplatyna
- CCK** (cholecystokinin), cholecystokinina
- CI** (confidence interval), przedział ufności
- CS** (Cushing's syndrome), zespół Cushinga
- CDDP** cisplatyna
- CEUS** (contrast-enhanced ultrasonography), ultrasonografia kontrastowa
- CgA** (chromogranin A), chromogranina A
- CgB** (chromogranin B), chromogranina B
- CKI** inhibitor kinazy cyklinozależnej
- CR** (complete response), całkowita odpowiedź na leczenie
- CS** (carcinoid syndrome), zespół rakowiaka
- CT** (computed tomography), tomografia komputerowa
- CTC** (Circulating Tumor Cells), krążące komórki nowotworowe
- DI** (disparity index), wskaźnik dysproporcji
- DWI** (Diffusion-weighted imaging) dyfuzyjne badanie metodą rezonansu magnetycznego
- DZM** (24-hour urine collection), dobowy zbiórka moczu
- EGF** (epidermal growth factor), naskórkowy czynnik wzrostu
- ENETS** (European Neuroendocrine Tumor Society), Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych

EPI epirubicyna

EUS (endoscopic ultrasonography), ultrasonografia endoskopowa

EUS-RFA (EUS-guided radiofrequency ablation), endoskopowa ablacja z użyciem fal o częstotliwości radiowej

FBG (Fasting Blood Glucose), stężenie glukozy we krwi na czczo

FOLFIRI chemioterapia: irynotekan i 5-fluorouracyl

FOLFIRINOX chemioterapia: oksaliplatyna+ irynotekan+ 5-fluorouracyl

FOLFOX chemioterapia: oksaliplatyna i 5-fluorouracyl

F-PanNENs (functional pancreatic neuroendocrine neoplasms), nowotwory neuroendokryne trzustki czynne hormonalnie

G (grading), stopień histologicznej dojrzałości guza

Ga68 izotop galu

GIP (gastric inhibitory peptide), żołądkowy peptyd hamujący

GEP-NENs (gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms), nowotwory neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe

GH (growth hormone), hormon wzrostu

GHRH (growth hormone-releasing hormone), hormon uwalniający hormon wzrostu, somatoliberyna

GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), glukozozależny peptyd insulinotropowy

GLP-1 (glucagon-Like Peptide-1), glukogonopodobny peptyd 1

HAE (hepatic artery embolization), embolizacja tętnicy wątrobowej

hCG (chorionic gonadotropin), gonadotropina kosmówkowa

I- irynotekan

IGF-1 (insulin-like growth factor 1), insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1

IDUS (intraductal ultrasonography), wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia

IOUS (intraoperative ultrasound), ultrasonografia śródoperacyjna

IPP (proton pump inhibitors), inhibitory pompy protonowej

IRASF (Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study), badanie rodzinnej miażdżycowej insulinooporności

LAN (lanreotidum), lanreotyd

KE chemioterapia: karboplatyna+ etopozyd

Ki-67 indeks proliferacyjny

MEN-1 (multiple endocrine neoplasia type 1), zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1

MIB1 indeks proliferacji

MiNEN (mixed neuroendocrine- non-neuroendocrine neoplasm), mieszany nowotwór neuroendokryny

MDCT (multidetector computed tomography), spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa

MRI (magnetic resonance imaging), rezonans magnetyczny

NEC (neuroendocrine carcinoma), rak neuroendokryny

NENs (neoplasms), nowotwory neuroendokryne

NF-1 (neurofibromatosis type 1), nerwiakowłóknikowatość typu 1

NF-PanNENs (non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms), nowotwory neuroendokryne trzustki nieczynne hormonalnie

NET (neuroendocrine tumor), guz neuroendokryny

NSE (neuron-specific enolase), neuronospecyficzna enolaza

OS (overall survival) całkowite przeżycie

PanNENs (pancreatic neuroendocrine neoplasms), nowotwory neuroendokryne trzustki

PDAC (pancreatic ductal adenocarcinoma), gruczolakorak przewodowy trzustki

PE chemioterapia: cisplatyna+ etopozyd

PET (positron emission tomography), pozytonowa tomografia emisyjna

PET/CT z [18F]FDG pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodeoksyglukozy

PFS (progression-free survival), czas wolny od progresji

PGP 9,5 (protein gene product), produkt białkowy genu 9,5

PP (pancreatic polypeptide), polipeptyd trzustkowy

PPQ (PRRT predictive quotient), wskaźnik odpowiedzi na leczenie radioizotopowe

PR (partial response) częściowa odpowiedź na leczenie

PRL (prolactin), prolaktyna

PRRT (peptide receptor radionuclide therapy), terapia radioizotopowa receptora peptydowego

PSA (Prostate Specific Antygen), swoisty antygen sterczowy

PTHrP (parathyroid hormone related peptide), peptyd podobny do parathormonu

PTP (phosphotyrosine phosphatase), fosfataza fosfotyrozynowa

pTNM klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania nowotworu

RCC (clarocellulare carcinoma renis), rak jasnokomórkowy nerki

RFA (radiofrequency thermoablation), radiotermodestacja

ROC (receiver operating characteristic), analiza krzywej charakterystyki operacyjnej odbiornika

SI (insulin sensitivity), wrażliwość na insulinę

SCLC (Small cell lung cancer) rak drobnokomórkowy płuca

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) amerykańska baza danych o nowotworach

SHP1 fosfataza homologii Src1

SNP (single nucleotide polymorphism), polimorfizm pojedynczego nukleotydu

SPECT (single-photon emission computed tomography), tomografia emisyjna pojedynczych fotonów

SPN (solid pseudopapillary neoplasm), lity nowotwór pseudobrodawkowaty

SRI (somatostatin receptor imaging), radiozotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych

SSA (somatostatin analogues), analogi somatostatyny

SST/SRIF (somatostatin), somatostatyna

SSTR (somatostatin receptors), receptory somatostatynowe

SUV (standardized uptake value), wskaźnik wychwytu radiofarmaceutyku

STZ streptozocyna

SYN (synaptophysin), synaptofizyna

TACE (transarterial chemoembolization), chemoembolizacja

Tc99m technet

TEM temozolomid

TSH (Thyroid-Stymulating Hormone), tyreotropina

TTP (time to progression), mediana czasu do progresji

WB-SPECT (whole body single-photon emission computed tomography), tomografia emisyjna pojedynczych fotonów całego ciała

WD-NETs (well-differnetiated neuroendocrine tumors), wysokozróżnicowane guzy neuroendokrynne

WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorydria), zespół Verner-Morrisona

WHO (World Health Organization), Światowa Organizacja Zdrowia

VCE (video capsule endoscopy, wireless endoscopy), endoskopia kapsułowa

VIP (vasoactive intestinal peptide), wazoaktywny peptyd jelitowy

VHL choroba von Hippel-Linadau

ZES (Zollinger–Ellison syndrome), zespół Zollingera-Ellisona

5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid), kwas 5-hydroksoindolooctowy

I. WSTĘP

Nowotwory neuroendokrynne

Nowotwory neuroendokrynne (NENs, neuroendocrine neoplasms) to zróżnicowana grupa nowotworów, wywodząca się z gruczołów wydzielania wewnętrznego, a także z rozsianego układu komórek endokrynych. Ponad 70% wszystkich NENs stanowią nowotwory wywodzące się z przewodu pokarmowego (GEP-NENs, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms). Mają one zdolność do wydzielania hormonów i amin biogennych. Jelito cienkie i trzustka stanowią najczęstszą lokalizację NENs w obrębie przewodu pokarmowego (1). Częstość rozpoznawania NENs w ostatnich latach rośnie, co należy wiązać z większą dostępnością do badań diagnostycznych, ale także z większą świadomością lekarzy o istnieniu NENs. Na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER szacuje się, że zapadalność na nowotwory neuroendokrynne wynosi 35 przypadków na 100 tysięcy osób. Aktualnie notuje się przewagę zachorowań wśród mężczyzn (2,3).

Według najnowszych badań aktualnie zwiększa się częstość rozpoznawania NENs jelita grubego w porównaniu z NENs jelita cienkiego. W większości są to guzy sporadyczne, wysokozróżnicowane. Rozwój guzów neuroendokrynych związany jest z mutacją komórek endokrynych. Procesem, który inicjuje kancerogenezę jest mutacja inaktywująca w obu allelach jednego z genów supresorowych lub mutacja aktywująca w przynajmniej jednym allelu protoonkogeny. Mutacje protoonkogenów przeważnie są sporadyczne, poza dziedzicznym zespołem MEN 2 i dziedzicznej postaci raka rdzeniastego (4). Zmutowana komórka charakteryzuje się osłabioną stabilnością DNA, wzrostem potencjału proliferacyjnego oraz zwiększoną skłonnością do powstawania nowych mutacji.

Diagnostyka guzów neuroendokrynych opiera się na badaniach biochemicznych, molekularnych, obrazowych oraz patomorfologicznych. W diagnostyce biochemicznej oznaczane są markery nieswoiste (chromogranina A, neuronospecyficzna enolaza, polipeptyd trzustkowy) i swoiste (kwas 5 hydroksyindoloocowy, ACTH, GHRH, PTHrP, wazopresyna). Spośród markerów nieswoistych najczęściej oznacza się stężenie chromograniny A (CgA, chromogranin A) w surowicy. Głównie służy ona do monitorowania przebiegu i leczenia choroby, jest także bardzo przydatna w rozpoznaniu choroby (5). Innym nieswoistym markerem jest neuronospecyficzna enolaza (NSE, neuron-specific enolase), która wykazuje mniejszą czułość i swoistość w diagnozowaniu guzów

neuroendokrynych niż chromogranina A. Jej podwyższone stężenie obserwowane jest głównie w rakach neuroendokrynych (NEC, neuroendocrine carcinomas). Zarówno w raku neuroendokrynym wielkokomórkowym jak i drobnokomórkowym jest niezależnym czynnikiem prognostycznym (6). Przydanym markerem w diagnostyce nieczynnych hormonalnie guzów neuroendokrynych trzustki jest polipeptyd trzustkowy (PP, pancreatic polypeptide).

Innym nieswoistym markerem jest pankreostatyna. Jest to fragment chromograniny A, wg aktualnych badań naukowych inhibitory pompy protonowej nie wpływają na jej stężenie, tak jak w przypadku chromograniny A. Ponadto spośród nieswoistych markerów wymieniana jest chromogranina B (CgB, chromogranin B). Jej podwyższone stężenie obserwowane jest w insulinoma, NEN odbytnicy i NEN jajników. Dodatkowo należy wspomnieć jako nieswoistych markerach o: białku 9,5 (PGP 9,5 – protein gene product), synaptofizynie (SYN), podjednostkach α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) (1).

Wybór oznaczanych specyficznych markerów GEP-NENs zależy od obrazu klinicznego. Bezpośredni pomiar stężeń specyficznych peptydów, amin biogennych i hormonów produkowanych przez komórki NEN pomaga postawić rozpoznanie, a także jest użyteczny w monitorowaniu leczenia. Najczęstszym zespołem objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną NEN jest zespół rakowiaka, który manifestuje się obecnością napadowych bólów brzucha, biegunek, zaczerwień twarzy oraz kołatań serca. W postaci klasycznej wydzielania jest głównie serotonina. Badaniem przesiewowym w kierunku zespołu rakowiaka jest dwukrotne oznaczanie dobowego wydalania w moczu metabolitu serotoniny - kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) z zachowaniem odpowiedniej diety (7). Ponadto guzy neuroendokryne zlokalizowane w przewodzie pokarmowym, mogą ektopowo wydzielać: kortykotropinę (ACTH), hormon uwalniający hormon wzrostu (GHRH) i peptyd podobny do parathormonu (PTHrP) (8).

W badaniach molekularnych wykorzystywane są: NETest oraz mikroRNA. NETest jest wystandaryzowaną i powtarzalną metodą diagnostyczną guzów neuroendokrynych. Za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym ocenia ekspresję 51 genów NEN, co pozwala dokładnie określić profil molekularny nowotworu (9). W porównaniu do oznaczeń chromograniny A, NETest jest od 4 do 10 razy dokładniejszy (10). Wynik testu określa wskaźnik aktywności choroby w skali od 0 do 100%. Wynik poniżej 20%, uznany jest za ujemny i wyklucza NEN lub świadczy o całkowitym usunięciu choroby. W przypadku uzyskania wyniku równego lub większego niż 20% (wynik dodatni), uzyskujemy rozpoznanie NEN, aczkolwiek bez ustalenia lokalizacji ogniska

pierwotnego. U pacjentów z rozpoznaniem NEN, wynik testu w przedziale 20-40% wskazuje na stabilizację choroby, natomiast 41-100% świadczy o progresji choroby (11,12).

Na podstawie doświadczeń z NETestem opracowany został nowy wskaźnik PPQ (PRRT predictive quotient), który pozwala z 95-procentową dokładnością przewidzieć odpowiedź na leczenie radioizotopowe (13). Także badania przeprowadzone na polskiej populacji potwierdziły zagraniczne doniesienia o skuteczności NETestu w rozpoznawaniu nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego, oddechowego, pheochromocytoma czy paraganglioma (12). Wykazano znaczną przewagę NETestu nad oznaczaniem chromograniny A w diagnozowaniu i monitorowaniu chorych z NENs (14).

Naukowcy zgodnie doszli do wniosku, że dynamiczne i panoramiczne określenie topografii biologii molekularnej rozwijającego się nowotworu, czyli cech charakterystycznych raka, najlepiej ocenić poprzez wielowymiarową ocenę molekularnej maszynerii genomowej komórki guza. Wiąże się to z pomiarem mRNA i DNA, oraz określaniem statusu mutacji i zastosowaniem biologii systemowej do identyfikacji głównych regulatorów i onkogennych punktów kontrolnych (15). Koncentruje się zatem na zastosowaniu technologii molekularnych w celu lepszego zdefiniowania stanu komórki nowotworowej, koncentrując się zarówno na wykrywaniu mutacji (zwykle w krążącym DNA guza [ctDNA], jak i profilach transkrypcyjnych, w tym analizach mRNA i szlaku sygnałowego) (10).

Oprócz badań biochemicznych i molekularnych duże znaczenie odgrywają badania obrazowe, które podzielić można na anatomiczne i czynnościowe. Spośród technik obrazowania anatomicznego należy wymienić: ultrasonografię, szczególnie ultrasonografię endoskopową (EUS, endoscopic ultrasonography), tomografię komputerową, tomografię rezonansu magnetycznego, endoskopię oraz endoskopię kapsułową (VCE).

Badanie usg jamy brzusznej jest podstawową techniką obrazowania, z uwagi na szeroką dostępność i niski koszt. Znajduje ono zastosowanie głównie w diagnostyce guzów neuroendokrynych trzustki oraz zmian przerzutowych w wątrobie. Guzy neuroendokryne w badaniu USG są mało charakterystyczne. Opiswane są jako hipoechogenne zmiany ogniskowe, wyraźnie odgraniczone, niekiedy z ogniskami martwicy czy zwapnień, bogato unaczynione w badaniu dopplerowskim. Czułość badania USG wiąże się także z wielkością zmiany. Jest to szczególnie ważne w hormonalnie czynnych guzach trzustki, na przykład insulinoma ma zazwyczaj wielkość kilku mm (1,16). W celu poprawy czułości USG przydatne mogą być ultrasonograficzne

środki kontrastowe (CEUS, contrast-enhanced ultrasonography), ponieważ 78-86% zmian wykazuje wzmocnienie kontrastowe w fazie tętniczej (17).

Powszechnie stosowanym badaniem w diagnostyce guzów neuroendokrynych trzustki, żołądka oraz odbytnicy jest ultrasonografia endoskopowa (16). Badanie to pozwala ocenić miejscowe zaawansowanie guza, diagnozować zmiany podśluzówkowe, zmiany o małej średnicy oraz ocenić okoliczne węzły chłonne. Dodatkowo badanie te ma znaczenie w ocenie sąsiadujących struktur anatomicznych (położenia guza w stosunku do dużych naczyń, sąsiadujących narządów). Przewodbytnicze badanie EUS jest czułą metodą w przedoperacyjnej ocenie miejscowego stopnia zaawansowania guzów odbytnicy. W czasie badania EUS można pobrać także materiał cytologiczny dla potwierdzenia klinicznego podejrzenia guza NEN (1,18). Istnieje także możliwość wykonania śródoperacyjnego badania ultrasonograficznego, które jest szczególnie przydatne w rozpoznawaniu zmian zlokalizowanych w trzustce, czułość śródoperacyjnego badania ultrasonograficznego wraz z oceną palpacyjną wynosi 90% (19,20).

Badania endoskopowe stanowią podstawę rozpoznania guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego, głównie żołądka, dwunastnicy i jelita grubego (21). Zmiany o charakterze GEP-NEN wykrywane są zazwyczaj przypadkowo w trakcie badania wykonywanego z powodu niecharakterystycznych objawów. W kolonoskopii mają wygląd polipowatego uniesienia śluzówki i dopiero badanie histopatologiczne pozwala ustalić rozpoznanie. Dzięki wykorzystaniu endoskopii kapsułkowej (VCE, video capsule endoscopy, wireless endoscopy) i enteroskopii możliwe jest zbadanie jelita cienkiego. Ograniczeniem VCE jest brak możliwości pobrania materiału na badanie histopatologiczne oraz ograniczony czas pracy baterii. Najczęstszym powikłaniem takiego badania jest uwięźnięcie kapsułki np. w zwężonym fragmencie jelita cienkiego (22). Badaniem, które umożliwia pobranie wycinków z jelita cienkiego jest enteroskopia wspomagana balonem lub spiralna (23). Oba ww. badania wzajemnie uzupełniają się, ponieważ endoskopia kapsułkowa pozwala zlokalizować zmianę ogniskową, natomiast enteroskopia umożliwia pobranie wycinków do badania histopatologicznego. Inną metodą diagnostyczną, która służy do oceny jelita cienkiego jest enetrokliza CT/MRI. Badanie pozwala na zlokalizowanie niewielkich odcinkowych zgrubień ściany jelita, zwężeń światła czy guzków. W badaniu tym, za pomocą zgłębnika założonego za zagięcie dwunastniczo-czeczki podawany jest kontrast (24).

Tomografia komputerowa stanowi metodę obrazowania, która służy do określenia położenia guzów neuroendokrynych i oceny stopnia zaawansowania. Jest także wykorzystywana do monitorowania efektów leczenia. Za pomocą odpowiednich technik aktywizacji oraz modulacji

intensywności wiązki możliwe jest ograniczenie dawki promieniowania jonizującego. Przy pomocy najnowszych wielorzędowych systemów możliwe jest bardzo szybkie zebranie danych z całego tułowia, co pozwala na zminimalizowanie artefaktów ruchowych. Dzięki cienkim warstwom przekroju poprzecznego (1mm) uzyskujemy lepszą rozdzielczość w osi długiej, co pozwala osiągnąć obraz o wysokiej jakości. Zaletą tomografii komputerowej jest także możliwość podania środków kontrastowych, co ma duże znaczenie w diagnostyce NENs z uwagi na bogatą, patologiczną sieć naczyń. Powoduje to, iż obserwujemy wzmożony przepływ w guzie w fazie tętnicznej, który przedłuża się do fazy wrotnej (25,26).

U pacjentów uczulonych na jodowe środki kontrastowe stosowane w tomografii komputerowej zalecane jest wykonanie rezonansu magnetycznego (MRI, magnetic resonance imaging). Za pomocą sekwencji DWI możliwe jest różnicowanie łagodnych i złośliwych guzów, pierwotnych i przerzutowych ognisk (27). MRI jest badaniem II rzutu, które służy do oceny przerzutów w wątrobie o wielkości poniżej 10mm, a także do oceny zmian o nietypowym wzmocnieniu kontrastowym w badaniu tomografii komputerowej (28). Badanie rezonansu magnetycznego klatki piersiowej pozwala odróżnić struktury naczyniowe oskrzeli od niewielkich zmian ogniskowych (29).

Bardzo ważną rolę w diagnostyce i monitorowaniu guzów neuroendokrynnych odgrywają badania obrazowe czynnościowe - scyntygraficzne. Diagnostyka izotopowa z zastosowaniem znakowanych radioizotopami analogów somatostatyny jest najbardziej czułą metodą w diagnostyce obrazowej NENs. Obrazuje ona ekspresję receptorów somatostatynowych, określając gęstość receptora somatostatynowego. Głównymi wskazaniami do wykonania badania jest określenie ogniska pierwotnego, stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie choroby zarówno po leczeniu chirurgicznym, jak i antyproliferacyjnym, bądź kwalifikacja do leczenia analogiem somatostatyny czy terapii radioizotopowej (1). W chwili obecnej stosuje się badania z agonistami receptorów somatostatynowych znakowanych Ga68 i Tc99m.

Komórki nowotworów neuroendokrynnych wykazują na swojej powierzchni obecność różnych typów receptorów somatostatynowych (wyróżnia się pięć podtypów receptorów SST1, SST2, SST3, SST4, SST5), spośród których najczęściej występują receptory podtypów 2 i 5. Stosowane obecne znaczniki łączą się z tymi receptorami, przez co w obrazie scyntygraficznym (całego ciała i SPECT) możliwa jest detekcja nawet niewielkich zmian pierwotnych i przerzutowych. Scyntygrafia receptorowa jest również bardzo przydatna we wczesnym wykrywaniu wznowy nowotworu (30). W przeszłości do diagnostyki radioizotopowej NENs jako znacznik

wykorzystywano ^{111}In (^{111}In). Powstały związek ^{111}In - pentreotyd charakteryzował się w scyntygrafii czułością 54–86% (31). Z uwagi na wysoki koszt badania i dużą zmienność czułości badania, aktualnie wykorzystuje się SSA znakowane technetem-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (32). W stosowanej technice WB-SPECT, która łączy aktywizację w technice tomograficznej SPECT z wykorzystaniem CT (WB-SPECT/CT), dochodzi do korekcji rozproszenia oraz możliwa jest lokalizacja strukturalna za pomocą CT (1).

Szczególne znaczenie w poszukiwaniu ogniska pierwotnego, ocenie ekspresji receptorów somatostatynowych przed zaplanowanym leczeniem radioizotopowym ma badanie PET/CT z ^{68}Ga -DOTATATE. Jest to rodzaj scyntygrafii z zastosowaniem znaczników pozytonowych głównie ^{68}Ga . Cechuje się największą rozdzielczością pośród badań radioizotopowych. Pośród analogów somatostatyny stosowane są: DOTATATE, DOTATOC oraz DOTANOC, które różnią się między sobą powinowactwem do SSTR (1). Badanie PET/CT z ^{68}Ga -DOTATATE umożliwia pomiar standaryzowanego znacznika SUVmax (standardized uptake value), którego wartość koreluje z gęstością receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek, co ma istotne znaczenie w kwalifikacji do leczenia radioizotopowego (PRRT, peptide receptor radionuclide therapy) (33). Do leczenia PRRT kwalifikowani są pacjenci z intensywnością wychwytu w guzie/zmianach przerzutowych co najmniej takim jak w wątrobie, czyli 2 w sali Krenninga (1). Narządem odniesienia w tej skali jest wątroba, która charakteryzuje się najniższym z narządów gromadzeniem fizjologicznym (34).

Badanie histopatologiczne pozwala na ustalenie ostatecznej diagnozy guza neuroendokrynnego. W roku 2000 ustalono, według zaleceń ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society, Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych), że w rozpoznaniu histopatologicznym guzów neuroendokrynnych powinna być zawarta ocena typu komórki i lokalizacji narządowej, typ histologiczny z uwzględnieniem stopnia zróżnicowania oraz stopień histologicznej dojrzałości guza neuroendokrynnego (G, grading), a także stopień zaawansowania patomorfologicznego (pTNM) i stopień zaawansowania klinicznego (staging).

W klasyfikacji WHO z 2010 roku uwzględniając dwie cechy mikroskopowe guzów: stopień histologicznej dojrzałości (G) oraz stopień zróżnicowania, podzielono guzy neuroendokrynnne na trzy kategorie. Na podstawie wcześniejszych zaleceń ENETS z 2006 roku stwierdzono, iż najważniejszą cechą histopatologiczną o znaczeniu klinicznym jest stopień histologicznej dojrzałości (G) nowotworu, który oceniany jest na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki-67 i liczby figur podziału w 10 dużych polach widzenia. Biorąc pod uwagę powyższe cechy NENs, nowotwory

neuroendokryne przewodu pokarmowego podzielono na dwie kategorie, które różniły się zarówno przebiegiem klinicznym, jak i leczeniem. Do pierwszej grupy należały wysokozróżnicowane nowotwory o morfologii określanej przed 2000 rokiem pojęciem rakowiaka i indeksie proliferacyjnym $\leq 20\%$ — NET G1 i NET G2 (well differentiated neuroendocrine tumors, G1 i G2). Drugą grupę stanowiły nowotwory neuroendokryne z indeksem proliferacyjnym Ki-67 powyżej 20%, według klasyfikacji WHO z 2010 roku określone mianem raka neuroendokrynnego (NEC, neuroendocrine carcinoma) (28). W aktualizacji WHO/ENETS z 2017 roku z uwagi na heterogenność grupy nowotworów neuroendokrynnych trzustki o morfologii wysokozróżnicowanej podzielono je na trzy podtypy: małego (G1), średniego (G2) i dużego stopnia złośliwości (G3). Natomiast termin „nowotwory niskozróżnicowane NEC” dotyczył raków neuroendokrynnych drobno- i wielkokomórkowych. Na podstawie wyodrębnionych typów histologicznych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieczynnych hormonalnie w 2019 roku stworzono uaktualnioną klasyfikację wszystkich guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Po raz pierwszy włączono GEP-NENs jako osobną grupę nowotworów do poszczególnych narządów układu pokarmowego (35).

Nowotwory neuroendokryne trzustki

Nowotwory neuroendokryne trzustki (PanNENs, pancreatic neuroendocrine neoplasms) stanowią 1-2% wszystkich guzów trzustki. Guzy te mogą być zarówno czynne (F-PanNENs, functional pancreatic neuroendocrine neoplasms), jak i nieczynne hormonalnie (NF-PanNENs, non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms). Większość NENs trzustki, około 60-90%, stanowią guzy nieczynne hormonalnie (36). Zapadalność na PanNENs ciągle się zwiększa. NF-PanNENs cechują się powolnym wzrostem i często bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem, co w konsekwencji powoduje, że są wykrywane w bardziej zaawansowanym stadium. Określenie, że guz jest hormonalnie nieczynny nie oznacza wcale, że guz ten nie produkuje pewnych peptydów, hormonów czy neuroprzekaźników, na przykład chromograniny A, polipeptydu trzustkowego, neuronospecyficznej enolazy, kalcytoniny i innych. Mogą one być wydzielane w małej ilości, nie powodując objawów klinicznych. Natomiast guzy hormonalnie czynne charakteryzują się obrazem klinicznym typowym dla wydzielanych przez guz hormonów. Najczęstszymi F-PanNEN są: insulinoma oraz gastrinoma (37). Rzadziej występują guzy

produkujące: glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy, hormon uwalniający hormon wzrostu i adrenokortykotropinę (ACTH, adrenocorticotropic hormone). Bardzo rzadko występują guzy wydzielające: reninę, hormon luteinizujący, cholecystekininę, glukagonopodobny peptyd 1, insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (38).

Patogeneza PanNENs w dużej części jest nieznaną i pozostaje nadal częstym przedmiotem badań. W dotychczasowych badaniach genetycznych stwierdzono, iż inhibitory proliferacji komórek, w tym geny supresorowe pRB i p53 oraz inhibitor kinazy cyklinozależnej (CKI) p16INK4a są zazwyczaj niezmiennymi w dobrze zróżnicowanych PanNENs, ale nieprawidłowości w białku p53 są bardzo częste w słabo zróżnicowanych PanNENs. Onkogen CCND1 (cyklina D1) jest często wykrywany w PanNENs, natomiast onkogeny z rodziny ras nie są wykrywane.

Większość guzów neuroendokrynnych trzustki ma charakter sporadyczny, jednak część z nich może stanowić składową zespołów wielogruczołowych. Przykładem jest zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1, multiple endocrine neoplasia type 1), w skład których wchodzi guzy gastrynowe oraz insulinoma. Należy pamiętać, iż dziedziczne PanNENs mogą współistnieć z nerwiakowłókninowatością typu 1 (NF-1, neurofibromatosis type 1), chorobą von Hippel-Lindau (VHL), zespołem Carneya czy stwardnieniem guzowatym (tuberous sclerosis) (39).

Diagnostyka

Diagnostyka PanNENs podobnie jak we wszystkich NENs opiera się na badaniach biochemicznych, obrazowych oraz badaniu histopatologicznym.

Diagnostyka biochemiczna

Diagnostyka biochemiczna opiera się na ocenie we krwi markerów biochemicznych (specyficznych oraz niespecyficznych) wydzielanych przez PanNENs. W diagnostyce biochemicznej insulinoma złotym standardem jest wykonanie 72-godzinnej próby głodowej. W trakcie badania ocenia się: glikemię, stężenie insuliny, peptydu C i proinsuliny. Przy podejrzeniu guza gastrynowego trzustki należy oznaczyć stężenie gastryny w osoczu oraz pH soku żołądkowego. W przypadku, gdy stężenie gastryny na czczo jest zwiększone mniej niż 10-krotnie, a pH soku żołądkowego nie przekracza 2, warto wykonać test sekretynowy. Diagnostyka biochemiczna pozostałych

hormonalnie czynnych PanNENs polega na wykazaniu zwiększonego stężenia w osoczu swoistych markerów, takich jak glukagon (> 1000 pg/ml), VIP (> 170 pg/ml), SST (≥ 50 -krotne przekroczenie wartości referencyjnej w lokalizacji trzustkowej).

Diagnostyka histopatologiczna

W diagnostyce histopatologicznej guzów neuroendokrynych trzustki należy uwzględnić: typ histologiczny oparty na klasyfikacji WHO, stopień histologicznej dojrzałości wg klasyfikacji WHO, stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania pTNM. W każdym badaniu histopatologicznym należy wykonać badanie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał dla chromograniny A i synaptofizyny oraz uwzględnić ocenę aktywności proliferacyjnej Ki-67/MIB1.

W 2019 roku opublikowano 5. edycję klasyfikacji WHO (World Health Organization) nowotworów układu pokarmowego (40). Po raz pierwszy uwzględniono w niej klasyfikację NENs dla poszczególnych narządów układu pokarmowego. Charakterystyczną cechą jest podział tych guzów w każdym narządzie na wysokodróżnicowane (WD-NETs, well-differentiated neuroendocrine tumors) i niskodróżnicowane NECs. Dodatkowo, na podstawie stopnia dojrzałości histologicznej definiowanej jako liczba figur podziału oraz indeks proliferacyjny Ki-67, podzielono NENs na trzy podtypy: G1, wysokodojrzałe, G2, średniodojrzałe i G3, niskodojrzałe. W PanNENs uwzględniono trzy kategorie MiNEN (mixed neuroendocrine- non-neuroendocrine neoplasm, mieszany nowotwór neuroendokryny) biorąc pod uwagę składnik acinarny, przewodowy, NEN i NEC. Ponadto w klasyfikacji WHO 2019 w PanNENs wyróżniono warianty mikroskopowe, które odnoszą się do typu komórki guza; onkocytarnej, pleomorficznej i jasnokmórkowej oraz wariantu z tworzeniem torbieli (28,41).

Diagnostyka obrazowa

Badaniem przesiewowym w diagnostyce PanNENs jest badanie ultrasonograficzne. Czułość tego badania w diagnostyce zmian pierwotnych trzustki jest niewielka, natomiast wzrasta w wykrywaniu zmian przerzutowych w wątrobie (2,8). Obecnie istnieje możliwość wykonania badania ultrasonograficznego ze wzmocnieniem kontrastowym (CEUS, contrast enhanced ultrasound). Jest ono szczególnie przydatne w ocenie guzów neuroendokrynych, w tym trzustki

oraz zmian przerzutowych w wątrobie z uwagi na dobre unaczynienie tych zmian i pozwala na odróżnienie PanNEN od gruczolakoraka (17). Badanie CEUS ma znaczenie w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie, poprzez ocenę stopnia zmniejszenia unaczynienia zmiany (17,42).

W diagnostyce obrazowej guzów trzustki złotym standardem jest badanie EUS, którego czułość w diagnostyce małych zmian wynosi 94%. Aktualnie metoda ta uważana jest za najbardziej czułą. Pozwala ocenić inwazję naczyń, odległość pomiędzy guzem a przewodem trzustkowym głównym, co niejednokrotnie ma istotne znaczenie w wyborze leczenia. Zaletą ultrasonografii endoskopowej jest możliwość wykonania biopsji i pobrania materiału do badania cytologicznego. Natomiast ograniczeniem może być lokalizacja guza w ogonie trzustki lub obecność małych guzków położonych głęboko w mięszu trzustki (43). Badaniem, które może mieć większą wartość w diagnostyce PanNEN jest wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (IDUS, intraductal ultrasonography). Metoda ta polega na wprowadzeniu do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu sondy o średnicy 2mm. Śródoperacyjne badanie USG (IOUS, intraoperative ultrasound) ma zbliżoną czułość do badania EUS w wykrywaniu niewielkich zmian (8).

Celem oceny narządów mięsnych jamy brzusznej, w tym trzustki, zalecane jest wykonanie badania tomograficznego wielofazowego z użyciem spiralnej wielorzędowej tomografii komputerowej (MDCT, multidetector computed tomography) oraz MRI. Obie metody służą do diagnostyki, oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej oraz monitorowania skuteczności leczenia. Przydatne są także do oceny lokalizacji anatomicznej i resekcyjności guzów (8).

Podstawową metodą w obrazowaniu w PanNENs celem oceny stopnia zaawansowania choroby, monitorowania choroby i wyborze leczenia jest obrazowanie receptorów somatostatynowych (SRI, somatostatin receptor imaging). Najczęstszymi radiofarmaceutykami wykorzystywanymi w badaniu scyntygraficznym są: Oktreotyd i Tektrotyd. W ostatnich latach opracowano inne radioznaczniki, które także mają powinowactwo do receptorów somatostatyny. Dzięki tym odkryciom możliwe jest ich wykorzystanie w diagnostyce metodą PET. Do tej grupy radioznaczników należą analogi somatostatyny znakowane izotopem galu (68Ga-DOTA-peptyd). W dostępnych publikacjach badanie PET ze znacznikiem 68Ga-DOTA-peptyd uważane jest za bardzo dobrą metodę, która służy do obrazowania guzów neuroendokrynych. Dodatkowo PET z 68Ga-DOTA-peptydem pozwala na kwalifikację do leczenia radioizotopowego.

Obrazowanie PET/CT z [18F]FDG wykonuje się w guzach G3 i tych z Ki-67 $\geq 10\%$. W wielu badaniach naukowych podkreśla się znaczenie równoczesnego wykonania badania PET/CT z

[18F]FDG oraz SRI w NET G3 przez zaplanowanym leczeniem PRRT. Szczególnie podkreśla się znaczenie wykonania PET/CT w prognozowaniu skuteczności leczenia (28,44).

Guzy neuroendokryne trzustki czynne hormonalnie (F-PanNENs)

Najczęstszym guzem neuroendokrynym trzustki czynnym hormonalnie jest insulinoma, który wywodzi się z komórek Beta wysp trzustkowych. U ok. 1% chorych z insulinoma możliwa jest lokalizacja pozatrzustkowa (żołądek, dwunastnica). Największa zachorowalność przypada na 5. dekadę życia, częściej chorują kobiety. Insulinoma najczęściej występuje pojedynczo, guzy mnogie obserwowane są w zespole MEN-1. Objawy kliniczne związane będą z nadmiernym wydzielaniem insuliny doprowadzając do zespołu hipoglikemicznego. Początkowo dominować będą objawy związane z nadmierną stymulacją układu adrenergicznego przebiegającą z osłabieniem, uczuciem głodu, kołataniami serca, drżeniem kończyn i zlewnymi potami. Następnie rozwijają się objawy neuroglikopenii: bóle i zawroty głowy, zaburzenia zachowania, splątanie, zaburzenia widzenia, zaburzenia koncentracji, senność, drgawki. W ciężkiej hipoglikemii może dojść do utraty przytomności z napadem drgawkowym. Napady hipoglikemii występują często w godzinach nocnych, porannych lub wiele godzin po spożyciu posiłku. Zdarza się jednak, że u części chorych hipoglikemia może wystąpić wcześniej po posiłku. Mogą być także sprowokowane spożyciem alkoholu etylowego, stosowaniem diety niskokalorycznej czy wysiłkiem fizycznym. Charakterystyczne objawy, które składają się na triadę Whipple'a to: objawy hipoglikemii, stężenie glukozy we krwi $\leq 2,2$ nmol/l (40 mg/dl) i ustępowanie objawów hipoglikemii po podaniu glukozy. W długoletnim przebiegu insulinoma doprowadza u pacjentów do znacznego wzrostu masy ciała. W łagodnych guzach rokowanie jest dobre, u około 95% chorych uzyskuje się całkowite wyleczenie po zabiegu operacyjnym. U chorych z obecnością przerzutów odległych średnia przeżycia jest mniejsza niż 2 lata (45,46).

Gastrinoma jest drugim co do częstości występowania guzem neuroendokrynym trzustki. Jest to nowotwór wysokozróżnicowany (NET G1/G2). W przeciwieństwie do insulinoma, gastrinoma w większości przypadków ma charakter złośliwy. Objawy kliniczne spowodowane są nadmierną sekrecją gastryny i powodują zespół kliniczny Zollingera-Ellisona, który charakteryzuje się nawracającą chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Dodatkowo mogą występować biegunki, bóle brzucha, zgaga, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, niedokrwistość,

nudności, wymioty i spadek masy ciała. W większości przypadków u pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona występuje pojedynczy wrzód dwunastnicy, objawy choroby refluksowej przełyku oraz powikłania choroby wrzodowej (47).

Glukagonoma jest to guz hormonalnie czynny, wywodzący się z komórek Alfa wysp trzustkowych. W około 80% przypadków ma charakter złośliwy. W obrazie klinicznie dominuje cukrzyca o łagodnym przebiegu, nekrolityczny rumień wędrujący, bóle brzucha, biegunki, spadek masy ciała oraz epizody zakrzepowo-zatorowe (11).

Somatostatinoma to bardzo rzadko występujący, czynny hormonalnie guz neuroendokryny trzustki, który wywodzi się z komórek D wysp trzustkowych. Charakteryzuje się występowaniem biegunek o charakterze tłuszczowym i kamicy pęcherzyka żółciowego (11).

VIP-oma to bardzo rzadki czynny hormonalnie guz neuroendokryny, wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, vasoactive intestinal peptide). Nadmierne jego wydzielanie prowadzi do zespołu Venera-Morrisona (WDHA). Charakterystycznym objawem klinicznym jest uporczywa wodnista biegunka, która doprowadza do zaburzeń elektrolitowych, głównie pod postacią hipokaliemii i achlorydia. Ponadto mogą wystąpić zaczerwienienia twarzy, zaburzenia rytmu serca, osłabienie oraz utrata siły mięśniowej (11).

Guzy neuroendokryne trzustki nieczynne hormonalnie (NF-PanNENs)

Nieczynne hormonalnie nowotwory neuroendokryne trzustki (NF-PanNENs) nie powodują objawów związanych z hipersekrecją hormonów. Jedynie u części guzów w badaniach immunohistochemicznych wykazano obecność amin biogennych, peptydów, jednak ich wydzielanie do krwi jest tak małe, że nie powodują wystąpienia objawów klinicznych. Z uwagi na brak objawów klinicznych guzy wykrywalne są dość późno, kiedy ich rozmiary są znaczne i powodują ucisk bądź naciekanie sąsiednich struktur anatomicznych lub gdy pojawią się przerzuty odległe (8,28,38). Do najczęstszych objawów klinicznych zalicza się: bóle brzucha, brak apetytu, wymioty, chudnięcie. Rzadziej występuje żółtaczką, palpacyjnie wyczuwalny guz w jamie brzusznej (8,38). Średnia przeżycia pacjentów z NF-PanNENs wynosi 38 miesięcy, przy 5-letnim przeżyciu wynoszącym 43% (38). Istotny czynnik wpływający na długość przeżycia stanowi stopień zróżnicowania histologicznego. Do czynników rokowniczo niekorzystnych należą także: wiek poniżej 40 lat, duża dynamika rozwoju przerzutów w wątrobie oraz stwierdzenie przerzutów w kościach.

Zaobserwowano, iż obecność zwapnień w guzie w przedoperacyjnej tomografii komputerowej koreluje dodatnio ze stopniem złośliwości i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (8,38).

Leczenie guzów neuroendokrynych trzustki

W leczeniu pacjentów z PanNET należy dążyć do doszczętnego usunięcia ogniska pierwotnego lub redukcji masy guza, a także do usunięcia lub zmniejszenia ilości zmian przerzutowych. Leczenie ma na celu wyeliminowanie bądź złagodzenie objawów klinicznych oraz poprawę jakości życia. Zdecydowana większość guzów neuroendokrynych trzustki nieczynnych hormonalnie o średnicy < 2cm ma charakter łagodny i może podlegać obserwacji klinicznej, jeżeli nie dochodzi do ich wzrostu. Zmiany ogniskowe powyżej 2cm wymagają resekcji (38,48,49). Guzy czynne hormonalnie niezależnie od wielkości wymagają usunięcia (48,49). Leczeniem z wyboru PanNENs jest postępowanie chirurgiczne. W przypadku mnogich zmian, głównie w zespołach MEN-1 zaleca się profilaktyczne ich usunięcie (48,49). Sposób leczenia chirurgicznego w PanNENs jest uzależniony od lokalizacji zmiany, rozmiaru, stopnia złośliwości guza, nacieku na sąsiednie struktury i obecności przerzutów odległych. Ważnym czynnikiem jest także stan ogólny pacjenta. W sytuacji guzów zlokalizowanych w głowie trzustki wykonywany jest zabieg pankreatoduodenektomii. Natomiast zabieg resekcji obwodowej z usunięciem śledziony, bądź bez jej usuwania, wykonuje się gdy zmiana położona jest w trzonie i/lub ogonie trzustki. Odcinkowy naciek na naczynia żyłne nie powinien stanowić bezwzględnego przeciwwskazania do resekcji guzów trzustki (27,49,50).

W niektórych przypadkach, gdy zmiana w trzustce jest mała i dobrze odgraniczona można wykonać wyłuszczenie guza lub resekcję środkowego segmentu. Warunkiem wyłuszczenia zmiany, poza jej łagodnym charakterem, jest odległość zmiany od przewodu Wirsunga większa niż 2-3mm. Aktualnie coraz częściej wykonuje się resekcję trzustki metodą laparoskopową. W wybranych przypadkach guzów PanNENs G1 i G2 wykonywane są zabiegi cytoredukcyjne guza pierwotnego, jak i zmian przerzutowych w wątrobie (27). W przypadku zaawansowanych guzów neuroendokrynych trzustki w stopniu G3 i NEC, gdy potwierdzone są liczne przerzuty odległe, uważa się, że nie należy operować oraz nie zaleca się zabiegów cytoredukcyjnych (27,49).

W przypadku guzów hormonalnie czynnych, niezależnie od wielkości guza, wskazana jest resekcja chirurgiczna. Wyjątek stanowi gastrinoma w zespole MEN-1. W przypadku zmian o średnicy równej lub mniejszej 2 cm standardowo nie rekomenduje się leczenia operacyjnego. W

przypadku mnogich, małych zmian, jedynie rozległy zabieg operacyjny zapewnia radykalność. Jednak takie zabiegi wiążą się z bardzo dużym ryzykiem powikłań (28).

W guzach neuroendokrynnych trzustki nieczynnych hormonalnie leczenie zależy od wielkości guza. W przypadku guzów równych lub mniejszych 2 cm, G1 i G2 o niskim indeksie proliferacyjnym Ki-67 <10% należy rozważyć obserwację zmiany lub leczenie zachowawcze. Wyjątek stanowią guzy, które budzą podejrzenie inwazyjności (49).

Gdy NF-PanNENs są składową zespołu MEN-1, wówczas są to zmiany wolno rosnące, dlatego zaleca się strategię "wait-and-watch" w przypadku zmian równych lub mniejszym niż 2 cm, ale gdy zmiany rosną i przekraczają 2 cm zaleca się leczenie operacyjne. Wówczas z uwagi na duże ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych konieczne jest wykonanie pankreatektomii z limfadenektomią regionalną (49,51). W przypadkach, gdy mamy doczynienia z zaawansowanymi zmianami PanNENs celem resekcji jest maksymalna redukcja masy guza, a w przypadku guzów hormonalnie czynnych zmniejszenie objawów, które związane są z aktywnością hormonalną guza. Cytoredukcja jest do rozważenia u pacjentów u którym jest możliwe usunięcie > 90% masy guza, nawet gdy są przerzuty w wątrobie (49,52).

Radiotermodestrukcję (RFA, radiofrequency thermoablation) można wykonać, gdy liczba zmian ogniskowych w wątrobie jest mniejsza niż 10, a średnica największej zmiany jest mniejsza niż 5 cm. Złotym standardem jest radykalne usunięcie chirurgiczne przerzutów z wątroby w zaawansowanych PanNENs. Inną metodą leczenia zmian przerzutowym jest zastosowanie terapii lokoregionalnych, takich jak embolizacja tętnicy wątrobowej (HAE, hepatic artery embolization), chemoembolizacja (TACE, transarterial chemoembolization) lub embolizacja z użyciem radioizotopu (49,53). W przypadku gdy usunięta jest zmiana pierwotna, a przerzuty ograniczone są jedynie do wątroby możliwa jest również transplantacja wątroby. Transplantację wątroby można wykonać u pacjentów, u których występują nasilone objawy kliniczne związane z produkcją określonych hormonów. Szczególnie zalecana jest u pacjentów poniżej 60 r.ż i z niskim indeksem proliferacyjnym Ki-67 zmian przerzutowych. W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego istnieje możliwość selektywnej embolizacji tętnicy wątrobowej, chemoembolizacji czy embolizacji z użyciem radioizotopu (28).

U pacjentów z PanNENs G3 i NEC stosuje się postępowanie onkologiczne, takie jak w gruczolakorakach trzustki. W większości przypadków w momencie rozpoznania występują przerzuty. Z uwagi na agresywność tych nowotworów, nie jest zalecane leczenie operacyjne (27,49).

Alternatywę leczenia u pacjentów z guzami PanNENs hormonalnie czynnymi i nieczynnymi G1/G2 o śr. równej lub mniejszej 2cm, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego lub nie wyrażają na nie zgody jest wykonanie endoskopowej ablacji z użyciem fal o częstotliwości radiowej (EUS-RFA, EUS-guided radiofrequency ablation) (54,56).

Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne ma na celu utrzymanie pacjenta z guzem neuroendokrynnym jak najdłużej bez objawów klinicznych oraz zapewnienie dobrej jakości życia. Złotym standardem w leczeniu guzów neuroendokrynnych hormonalnie czynnych są analogi somatostatyny (lanreotyd, oktreotyd). Ich działanie polega na zmniejszeniu wydzielania hormonów i innych substancji biologicznie czynnych, co skutkuje redukcją i kontrolą objawów klinicznych. Wykazują także działanie antyproliferacyjne, hamują progresję choroby i tym samym sprzyjają stabilizacji (57). Analogi somatostatyny rekomendowane są w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi trzustki. U pacjentów z F-PanNEN G1 i G2 zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego SSA są zalecane w przygotowaniu przedoperacyjnym celem redukcji objawów. Analogi somatostatyny są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza w zaawansowanych lub przerzutowych, wolno rosnących PanNENs. U pacjentów z PanNEN G3 należy rozważyć leczenie SSA, u tych pacjentów z silną ekspresją SSTR w badaniu receptorowym i/lub immunohistochemicznym (49,58). Krótkodziałający analog somatostatyny, oktreotyd, może być stosowany w formie wstrzyknięć podskórnych lub dożylnie, w celu opanowania objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych, w okresie okołoperacyjnym (28).

W insulinoma analogi somatostatyny nie są lekami pierwszego rzutu. Jedynie w zaawansowanych guzach neuroendokrynnych wydzielających insulinę posiadających receptory somatostatynowe SSTR (+), analogi somatostatyny mogą łagodzić objawy hipoglikemii. W przypadkach z SSTR (-) nie powinny być stosowane, z uwagi na ryzyko paradoksalnej hipoglikemii. W insulinoma można rozważyć zastosowanie pasireotydu, który ma wysokie powinowactwo do SSTR3 i SSTR5 oraz może powodować hiperglikemię (58,59). W leczeniu farmakologicznym, w celu przygotowania pacjenta do leczenia operacyjnego lub uzyskania kontroli biochemicznej u pacjentów z nieoperacyjnym insulinoma stosowany jest diazoksyd, który za pośrednictwem wpływu na komórki Beta trzustki hamuje wydzielanie insuliny i aktywuje proces glikogenolizy. W

ten sposób zapobiega występowaniu hipoglikemii, może jednak powodować wzrost masy ciała, obrzęki obwodowe, dysfunkcję nerek oraz hirsutyzm. Celem utrzymania prawidłowego stężenia glikemii, jako alternatywę dla diazoksydu, można zastosować leczenie antagonistami wapnia, fenytoiną lub glikokortykosteroidami.

U pacjentów z nieoperacyjnym PanNENs lub obecnością przerzutów w stadium G1 i G2 można zastosować terapię celowaną. W praktyce klinicznej zastosowanie znalazły inhibitory szlaku m-TOR- ewerolimus oraz inhibitor multikinaz tyrozynowych - sunitynib. Kwalifikacja do leczenia powinna odbyć się w przypadku wolno postępującej progresji choroby, na przestrzeni 12 miesięcy, która oceniana jest wg kryteriów radiologicznych RECIST 1.1 (28).

W chwili obecnej trwają badania nad innymi lekami celowanymi lub immunologicznymi takimi jak: sorafenib, bewacyzumab, niwolumab z ipilimumabem, surufatinib. Jednak z uwagi na brak wystarczających dowodów skuteczności i bezpieczeństwa terapii lub brak rejestracji, leki te nie są stosowane (57,60,61).

Kolejną opcją leczenia w zaawansowanych i przerzutowych guzach neuroendokrynych trzustki jest zastosowanie chemioterapii. Skutecznymi cytostatykami w PanNENs są: streptozocyna (STZ), pochodne 5-fluorouracylu [5-FU, kapecytabina (CAP)], antracykliny adriamycyna (ADM), epirubicyna (EPI)], temozolamid (TEM), irynotekan (I), pochodne platyny cisplatyna (CDDP), karboplatyna (CBDCA). Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej. Najczęściej stosowana jest streptozocyna i schemat CAPTEM (kapecytabina z temozolomidem) Dwuskładnikowy schemat CAPTEM stosowany jest jako alternatywna do streptozocyny, przeznaczony jest dla pacjentów z zaawansowanym PanNENs. Oba leki występują w formie tabletek i stosowane są w cyklach co 28 dni (62,63).

W zależności od zaawansowania choroby chemioterapia może być stosowana przedoperacyjnie (neoadjuwantowo), pooperacyjnie (adjuwantowo) lub jako leczenie paliatywne. Wskaźnik Ki-67 bardzo często decyduje o wyborze rodzaju chemioterapii. W PanNENs z indeksem proliferacyjnym Ki-67 <55% rekomendowane są schematy z pochodnymi 5-FU (CAPTEM, CAPOX, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFIRINOX). Natomiast w leczeniu NEN G3 i NEC z Ki-67 >55% zalecane są schematy z udziałem platyny (PE, KE) (58,64).

Celowana peptydowa terapia izotopami promieniotwórczymi (PRRT- peptide receptor radionuclide therapy) stosowana jest u pacjentów, u których stwierdza się wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych w badaniu scyntygraficznym. PRRT jest metodą leczniczą, która powstała z połączenia analogu somatostatyny z izotopem, najczęściej itru (90Y) lub lutetu (177Lu).

Uważana jest za skuteczną i dość bezpieczną metodę terapeutyczną w dobrze zróżnicowanych PanNENs. Jako leczenie pierwszej linii, PRRT może być wdrożone w złośliwych, wydzielających PanNENs. W drugiej linii leczenie należy rozważyć w PanNENs z Ki-67% <10% jako alternatywę dla chemioterapii czy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Ponadto PRRT można zastosować w leczeniu PanNENs G3 przy zachowanej ekspresji SSTR (28).

Somatostatyna

Somatostatyna (SST) jest podwzgórzowym polipeptydem, który odkryty został w latach 70-tych ubiegłego wieku. Zlokalizowana jest w neuronach centralnego i obwodowego układu nerwowego, w przysadce, a także w trzustce, przewodzie pokarmowym, nadnerczach, prostaty, nerkach, łożysku oraz w komórkach układu immunologicznego. Jej działanie polega na wywieraniu różnorodnych efektów biologicznych: endo- i egzokrynych, które polegają na hamowaniu sekrecji różnych hormonów między innymi hormonu wzrostu, tyreotropiny, insuliny, gastryny, glukagonu i VIP. Ponadto SST hamuje proliferację komórkową. Somatostatyna działa zarówno cytostatycznie (hamowanie wzrostu), jak i cytotoksycznie (indukcja apoptozy) oraz hamuje angiogenezę. Somatostatyna, a także jej długo działające syntetyczne analogi, wykazują działanie za pośrednictwem receptorów błonowych, które obecne są na powierzchni komórek docelowych (65).

Receptory somatostatynowe

Receptory somatostatynowe (SSTR), są receptorami, które sprzężone są z białkiem G i mogą zostać aktywowane przez somatostatynę lub jej syntetyczne analogi (66). W wielu badaniach udało wykazać się kliniczne znaczenie receptorów somatostatynowych w guzach neuroendokrynych. Jedną z istotnych cech guzów neuroendokrynych jest nadekspresja receptorów somatostatynowych. Dotychczas odkryto pięć podtypów SSTR (66). Sekwencje receptora dla ludzkich SSTR mają długość od 364 aminokwasów dla SSTR5 do 418 aminokwasów dla SSTR3. Wszystkie sekwencje genów kodujących SSTR pozbawione są intronów, z wyjątkiem SSTR2. Gen SSTR2 można rozłożyć, aby wytworzyć dwa różne białka receptorowe, SSTR2A i SSTR2B

(67). Różnią się one sekwencją i długością końców karboksylowanych. Jedynie ludzkie tkanki posiadają nieskładany wariant SSTR2A. Chociaż SSA ukierunkowane na SSTR2 i SSTR5 mają ważne funkcje terapeutyczne w leczeniu guzów neuroendokrynych, istotne jest to, iż wykryto tylko kilka mutacji związanych z chorobą w układzie czynnika hamującego uwalnianie somatotropiny (SRIF, somatotropin release-inhibiting factor), który składa się z siedmiu genów. Ekspresja SSTR obserwowana jest w zdrowych tkankach, jak i w nowotworach. SSTR oparte są na błonach komórkowych, które składają się z siedmiu domen obejmujących błonę i są połączone z przezbłonowymi kanałami jonowymi potasu, wapnia i enzymami wewnątrzkomórkowymi, między innymi cyklazą adenylanową (ACL, adenylate cyclase) i fosfatazami fosfotyrozynowymi (PTP, phosphotyrosine phosphatase), takimi jak fosfataza fosfotyrozynowa n (PTP n), fosfataza homologii Src1 (SHP1) i fosfataza homologii Src2 (SHP2). Po związaniu się z SSA aktywowane zostają przez SSTR szlaki wewnątrzkomórkowe, co powoduje efekt antyproliferacyjny oraz przeciwydzielniczy. Dodatkowo aktywacja SSTR2 i SSTR3 ma działanie proapoptyczne (68).

Naturalny SST (SRIF) jest to cykliczny oligopeptyd, o dwóch izotypach SST-14 i SST-28, które składają się z N-końcowego przedłużenia. Somatostatyna jako neuropeptyd działa jako wewnętrzny regulator hamowania. SST-14 oraz SST-28 wykazują silne powinowactwo do wiązania każdego z pięciu podtypów SSTR (69). Somatostatyna może być wydzielana przez podwzgórze, co powoduje hamowanie podstawowych hormonów na przykład hormonu wzrostu czy hormonu tyreotropowego. W przewodzie pokarmowym SST reguluje wydzielanie kwasu żołądkowego, dodatkowo hamuje wydzielanie hormonów, między innymi gastryny, glukagonu, cholecystokininy, sekretyny, insuliny, VIP i GIP. Ponadto SST odgrywa rolę w zmniejszaniu motoryki przewodu pokarmowego i hamuje skurcze pęcherzyka żółciowego poprzez zmniejszenie przepływu krwi i hamowanie wydzielania zewnątrzwydzielniczego trzustki (70). Zastosowanie natywnej SST w terapii in vivo jest ograniczone z uwagi na krótki okres półtrwania stąd też opracowano analogi, które mogą wykorzystać potencjał działania SST, przedłużyć jego działanie i zwiększyć skuteczność. Pierwszym opracowanym oktapeptydem był okterotyd, którego okres półtrwania po podaniu podskórnym wynosił 90-120min. Następnie stworzono lanreotyd i wapreotyd (71). Oktreotyd i lanreotyd wykazują silne powinowactwo do receptorów SSTR2 i SSTR5. Natomiast niedawno odkryty pasireotyd, wykazuje silne powinowactwo do większości podtypów receptora SSTR, z wyjątkiem SSTR4 (72). Odkrycia te spowodowały, że syntetyczne analogi somatostatyny mają zastosowanie zarówno w badaniach obrazowych, jak i wykorzystywane są w terapii klinicznej. W związku z tym ocena ekspresji SSTR w PanNENs ma istotne znaczenie w diagnostyce i strategii

leczenia opartej na SSA. Większość dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynych trzustki wykazuje nadekspresję SSTR (większe dla podtypu SSTR2 niż SSTR 5 czy SSTR3) (68).

W dotychczasowych badaniach ekspresję podtypów SSTR w PanNENs oznaczano metodami immunohistochemicznymi, metodą PCR z odwrotną transkrypcją lub rzadziej metodą autoradiografii receptorowej. W badaniach tych wykazano, iż podtyp SSTR2 najczęściej występuje w PanNENs (68).

II. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Założenia pracy:

1. Ocena objawów klinicznych u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki w momencie rozpoznania i po właściwym leczeniu.
2. Profil hormonalny u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki.
3. Ocena zaburzeń genetycznych receptorów somatostatynowych u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki.
4. Skuteczność leczenia analogami somatostatyny u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki.

Na podstawie powyższych przesłanek założono następujące **cele pracy**:

1. Ustalenie jaki odsetek chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki ma charakter guzów czynnych hormonalnie a jaki nieczynnych hormonalnie.
2. Znaczenie obecności polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 na obraz kliniczny i efekt leczenia analogami SST u pacjentów z PNEN.
3. Ocena wpływu leczenia analogami somatostatyny na objawy kliniczne i profil hormonalny u chorych z guzami PanNEN.
4. Ocena znaczenia monitorowania nieswoistych i swoistych markerów u chorych z guzami PanNEN.

III. MATERIAŁY I METODY

Badanie przeprowadzono na podstawie zgody Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (Uchwała nr KB-0012/104/18 z dnia 15.10.2018).

Do badania zakwalifikowano 90 pacjentów z rozpoznaniem guzem neuroendokrynnym trzustki, hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie, a także będących pacjentami Przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej.

Pacjenci byli pod obserwacją przez okres 12 miesięcy. Pierwszy pobyt w Klinice Endokrynologii był w momencie rozpoznania choroby, kontrola po 12 miesiącach obserwacji lub leczenia.

Podczas pierwszej i kontrolnej hospitalizacji przeanalizowano informacje z zakresu: parametrów antropometrycznych (waga, wzrost, BMI), oceny stanu klinicznego pacjenta, definiowane jako dolegliwości zgłaszane przez pacjenta oraz badania laboratoryjne, w tym badania hormonalne. Dodatkowo podczas obserwacji oznaczono polimorfizm receptorów somatostatynowych.

Kryteria włączenia:

- kobiety i mężczyźni w wieku 18-90 lat
- rozpoznany guz neuroendokrynnym trzustki

1. Badania

- **laboratoryjne**, wykonywane były w godzinach porannych, na czczo (chromogranina A, gastryna, IGF-1, kortyzol, ACTH, TSH, fT3, fT4, witamina D3, HbA1c, kwas 5 HIAA).

Wszystkie oznaczenie wykonano w Laboratorium Centralnym NZOZ "MEDIS" Szpitala Klinicznego nr 1 PUM w Szczecinie:

Chromogranina A, metodą Elisa, na aparacie BioTek

IGF-1 metodą ECLIA (elektrochemiluminescencji), na aparacie COBAS 6000 firmy ROCHE

Kortyzol, ACTH metodą ECLIA (elektrochemiluminescencji), na aparacie COBAS e 411 firmy ROCHE

TSH, fT3, fT4, metodą ECLIA (elektrochemiluminescencji), na aparacie COBAS 6000 firmy ROCHE

Gastryna, metodą CLIA (chemiluminescencji), na aparacie IMMULITE 2000

Witamina D3 badanie wykonano metodą CLIA na aparacie LIAISON XL

HbA1c badanie wykonano metodą HPLC -Metoda certyfikowana przez NGSP

Kwas 5HIAA w dobowej zbiórce moczu, oznaczono metodą manulaną, na aparacie Spekol

Przeprowadzenie dobowej zbiórki moczu: po przygotowaniu naczynia o objętości 2-3 litrów, w godzinach porannych, rozpoczynano dobową zbiórkę moczu, zaczynając od drugiej, dziennej porcji moczu. Stabilizator (10ml 6N HCl) wlewany był do pojemnika, w którym znajdowała się porcja moczu rozpoczynająca zbiórkę. Gdy zebrana objętość moczu przekraczała 1 litr, do naczynia wlewano kolejne 10 ml stabilizatora. Oczekiwane pH stabilizowanego moczu wynosiła około 2. Mocz zbierano przez 24 godziny. Ostatnią porcję zbiórki stanowiła pierwsza porcja porannego moczu z dnia następnego. Po zakończeniu zbiórki zmierzono całkowitą objętość zebranego moczu. Po dokładnym wymieszaniu całości, odlano porcję moczu do jednorazowego pojemnika.

- **Badania genetyczne** wykonywano w Laboratorium Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie:

Polimorfizm genu receptora somatostatynowego typu 2

DNA wyizolowano z leukocytów krwi obwodowej z wykorzystaniem komercyjnego zestawu kolumnkowego ze złożem krzemionkowym firmy Qiagen (DNA Blood Mini Kit, Germany), zgodnie z instrukcją producenta.

Pobraną krew pełną na EDTA do momentu izolacji przechowywano w temp. -20°C . Po rozmrożeniu w temp. pokojowej krew była dodawana w ilości 200 µl do probówki zawierającej 20 µl proteiny K i 200 µl roztworu lizującego AL dodanych w odpowiedniej kolejności. Po wymieszaniu przez 15 s

próbówki były umieszczane w bloku grzejnym w temp. 56°C na 30 min. Po odwirowaniu próbek, do każdej dodano po 200 µl etanolu i wymieszano przez 15 s. Zawartość próbek została następnie przeniesiona na kolumnienki z zestawu DNA Blood Mini Kit. Kolumnienki odwirowano przez 1 min. z szybkością 8000 rpm. Po odwirowaniu kolumnienki przenoszono do czystych próbek i następnie dodawano po 500 µl buforu płuczącego AW1. Następnie ponownie wirowano kolumnienki z szybkością 8000 rpm przez 1 s. Po odwirowaniu kolumnienki przenoszono do czystych próbek i dodawano 500 µl buforu płuczącego AW2. Kolumny ponownie odwirowano z szybkością 14000 rpm w ciągu 3 min. Po wirowaniu kolumnienki umieszczano w czystych próbkach i dodawano do nich po 150 µl buforu elucyjnego AE. Po inkubacji przez 1 min ponownie odwirowano kolumnienki z szybkością 8000 rpm w ciągu 1 min. Po odwirowaniu uzyskiwano genomowy DNA wykorzystywany do dalszych badań.

Genotypowanie przeprowadzono techniką real - time przy użyciu gotowych sond TaqMan na termocyklerze Roche Light Cycler – 480 Real-Time PCR System wg następujących warunkach reakcji:

Preinkubacja	95°C	1 cykl	10 min
Amplifikacja	95°C	40 cykli	10 s
	60°C	40 cykli	1 min
Cooling	40°C		30 s

Bufor lizujący AL (Lysis buffer) Bufor płuczący 1 AW1 (Wash buffer 1) Bufor płuczący 2 AW2 (Wash buffer 2) Bufor elucyjny AE (Elution buffer) Proteinaza K Alkohol etylowy bezwodny (EtOH) 99,8% POCH 396480111 59 3.2.3. Sondy: SSTR2 rs 4988465 C/T T80C, SSTR2 rs 998571 A/G -83 A/G, SSTR2 rs 1466113 C/G -57 C>G.

- **Scyntygrafia receptorowa całego ciała Tc 99m SPECT/CT** wykonywana w Zakładzie Medycyny Nuklearnej SPSK1 PUM w Szczecinie.

Badanie wykonano po dożylniej iniekcji 587 MBq Tektretotydu znakowanego Tc99m. Akwizycja w pozycji leżącej metodą whole body po 4 godzinach od podania znacznika. Dodatkowo po 5 godzinach wykonano tomografię emisyjną SPECT/CTAC.

- **Tomografia komputerowa** wykonana w Zakładzie Radiologii SPSK1 PUM w Szczecinie

5. Ocena objawów klinicznych: na podstawie przeanalizowanej dokumentacji medycznej oraz badania podmiotowego pacjenta oceniono występowanie najczęstszych objawów klinicznych występujących u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.

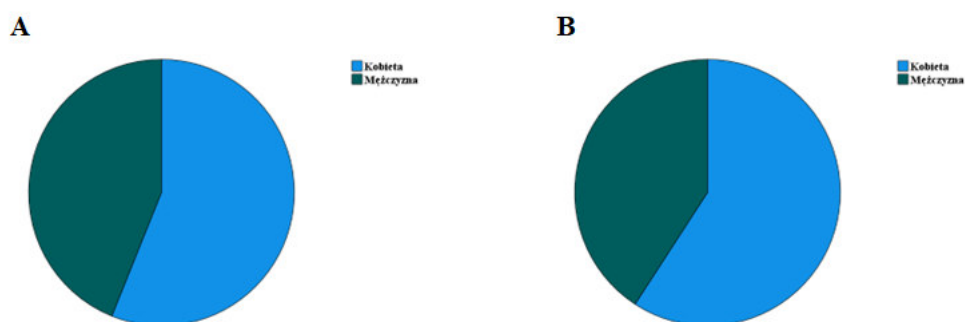
Pośród objawów oceniano występowanie: bólów brzucha, biegunek, napadowych kołatań serca, napadowych zaczerwienień twarzy oraz spadku masy ciała.

Odpowiedź TAK- obecność objawów

Odpowiedź NIE- brak objawów

6. Charakterystyka grup pacjentów

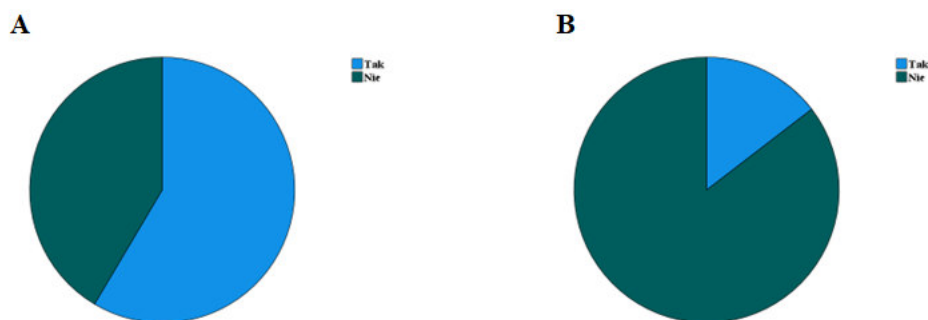
W grupie pacjentów leczonych były 23 kobiety (56,10%) oraz 18 mężczyzn (43,90%) a w grupie pacjentów nieleczonych było 29 kobiet (59,20%) oraz 20 mężczyzn (40,80%). Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek kobiet i mężczyzn był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,935$). Na rysunku 1 przedstawiono częstości kobiet i mężczyzn w obu grupach pacjentów.



Rysunek 1. Częstości kobiet i mężczyzn w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

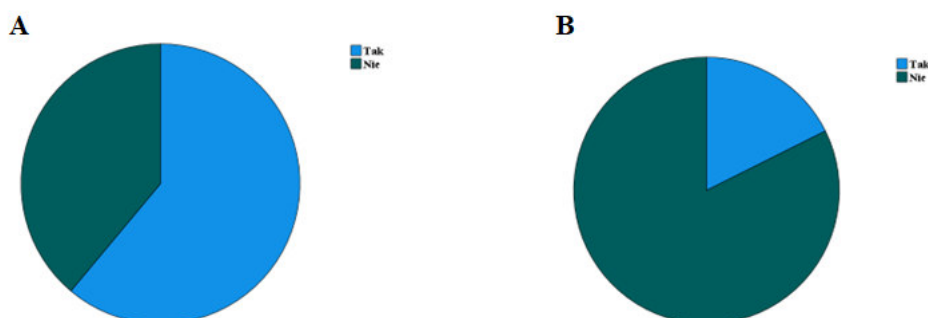
W grupie pacjentów leczonych wyjściowo było 24 pacjentów (58,50%) z przerzutami guza oraz 17 pacjentów (41,50%) bez przerzutów guza a w grupie pacjentów nieleczonych było 7 pacjentów (14,60%) z przerzutami guza oraz 41 pacjentów (85,40%) bez przerzutów guza. Analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentów leczonych był większy odsetek pacjentów z przerzutami guza (77,40%) niż w grupie pacjentów nieleczonych (22,60%; $\chi^2 = 16,93$; $p < 0,001$). Na

rysunku 2 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w obu grupach pacjentów.



Rysunek 2. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

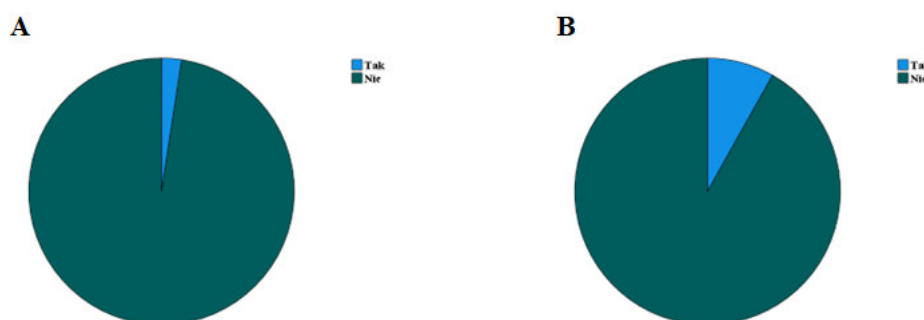
W grupie pacjentów leczonych było 22 pacjentów (61,10%) z przerzutami guza oraz 14 pacjentów (38,90%) pacjentów bez przerzutów guza po upływie roku a w grupie pacjentów nieleczonych było 6 pacjentów (17,60%) z przerzutami guza oraz 28 pacjentów (82,40%) bez przerzutów guza po upływie roku. Analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentów leczonych był większy odsetek pacjentów z przerzutami guza (78,60%) niż w grupie pacjentów nieleczonych (21,40%) po upływie roku ($\chi^2 = 12,01$; $p < 0,001$). Na rysunku 3 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po upływie roku w obu grupach pacjentów.



Rysunek 3. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

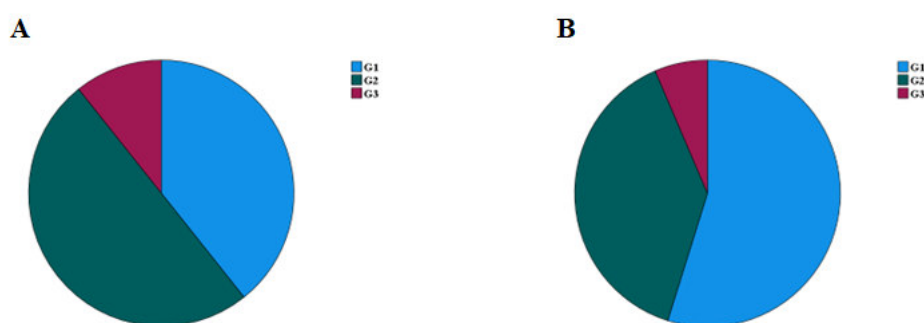
W grupie pacjentów leczonych był 1 pacjent (2,40%) z wielogruczolakowatością oraz 40 pacjentów (97,60%) bez wielogruczolakowatości a w grupie pacjentów nieleczonych było 4 pacjentów (8,20%) z wielogruczolakowatością oraz 45 pacjentów (91,80%) bez wielogruczolakowatości. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów z wielogruczolakowatością i bez niej był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie (χ^2

= 0,52; $p = 0,472$). Na rysunku 4 przedstawiono częstości pacjentów z wielogruczolakowością i bez niej w obu grupach pacjentów.



Rysunek 4. Częstości pacjentów z wielogruczolakowością i bez w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

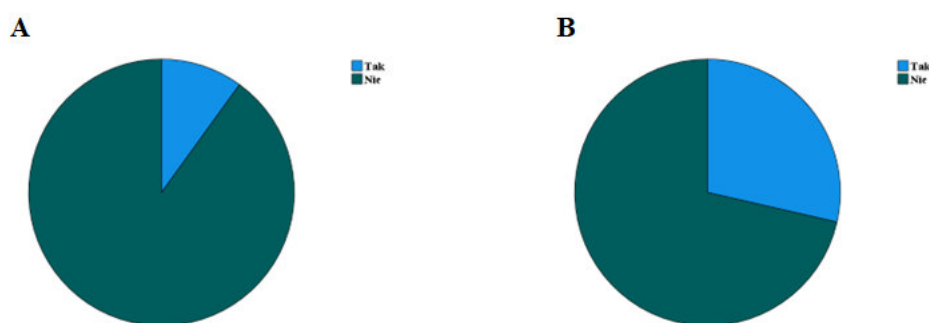
W grupie pacjentów leczonych było 11 pacjentów (39,30%) z poziomem G1, 14 pacjentów (50,00%) z poziomem G2 oraz 3 pacjentów (10,70%) z poziomem G3 zaawansowania guza a w grupie pacjentów nieleczonych było 17 pacjentów (54,80%) z poziomem G1, 12 pacjentów (38,70%) pacjentów z poziomem G2 oraz 2 pacjentów (6,50%) z poziomem G3 zaawansowania guza. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów z poziomem zaawansowania guza G1, G2 oraz G3 był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,49$; $p = 0,473$). Na rysunku 5 przedstawiono częstości pacjentów z poziomem zaawansowania guza G1, G2 oraz G3 w obu grupach pacjentów.



Rysunek 5. Częstości pacjentów z poziomem zaawansowania guza G1, G2 oraz G3 w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

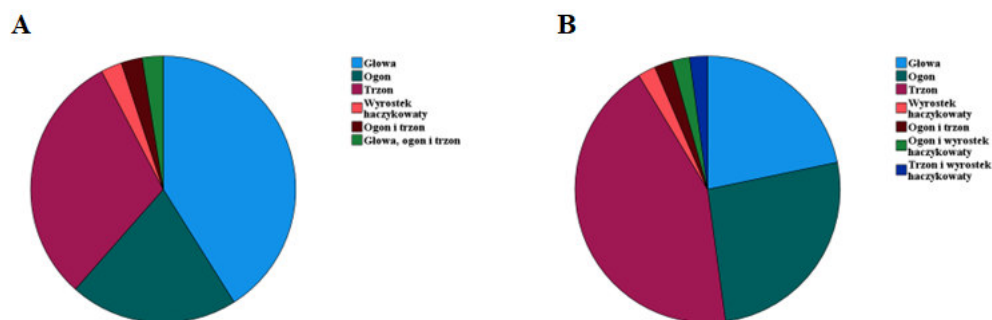
W grupie pacjentów leczonych było 4 pacjentów (10,00%) z guzem wydzielającym hormony oraz 36 pacjentów (90,00%) z guzem nie wydzielającym hormonów a w grupie pacjentów nieleczonych było 14 pacjentów (28,60%) z guzem wydzielającym hormony oraz 35 pacjentów

(71,40%) pacjentów z guzem nie wydzielającym hormonów. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów z guzem wydzielającym hormony i nie wydzielającym hormonów był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 3,63$; $p = 0,057$). Na rysunku 6 przedstawiono częstości pacjentów z guzem wydzielającym hormony i nie wydzielającym hormonów w obu grupach pacjentów.



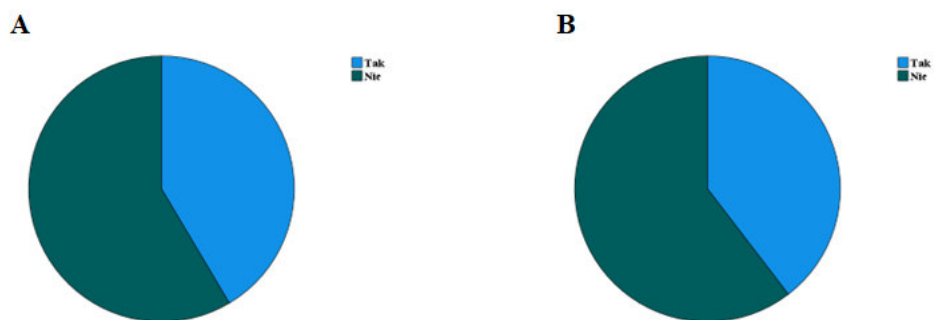
Rysunek 6. Częstości pacjentów z guzem wydzielającym hormony i nie wydzielającym hormonów w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W grupie pacjentów leczonych było 16 pacjentów (41,00%) z lokalizacją guza w głowie, 8 pacjentów (20,50%) z lokalizacją guza w ogonie, 12 pacjentów (30,70%) z lokalizacją guza w trzonie, 1 pacjent (2,60%) z lokalizacją guza w wyrostku haczykowatym, 1 pacjent (2,60%) z lokalizacją guza w ogonie i trzonie oraz 1 pacjent (2,60%) z lokalizacją guza w głowie, ogonie i trzonie trzustki a w grupie pacjentów nieleczonych było 10 pacjentów (21,70%) z lokalizacją guza w głowie, 12 pacjentów (26,10%) z lokalizacją guza w ogonie, 20 pacjentów (43,60%) z lokalizacją guza w trzonie, 1 pacjent (2,20%) z lokalizacją guza w wyrostku haczykowaty, 1 pacjent (2,20%) z lokalizacją guza w ogonie i trzonie oraz 1 pacjent (2,2%) z lokalizacją guza w ogonie i wyrostku haczykowatym trzustki. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów z różnorodną lokalizacją guza w trzustce był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 7,81$; $p = 0,350$). Na rysunku 7 przedstawiono częstości pacjentów z różnorodną lokalizacją guza w trzustce w obu grupach pacjentów.



Rysunek 7. Częstotliwości pacjentów z różnorodną lokalizacją guza w trzustce w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W grupie pacjentów leczonych było 17 pacjentów (41,50%) operowanych oraz 24 pacjentów (58,50%) nie operowanych chirurgicznie z powodu guza trzustki a w grupie pacjentów nieleczonych było 19 pacjentów (39,60%) operowanych oraz 29 pacjentów (60,40%) nie operowanych chirurgicznie z powodu guza trzustki. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów operowanych i nie operowanych chirurgicznie z powodu guza trzustki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$). Na rysunku 8 przedstawiono częstotliwości pacjentów operowanych i nie operowanych chirurgicznie z powodu guza trzustki w obu grupach pacjentów.



Rysunek 8. Częstotliwości pacjentów operowanych i nie operowanych z powodu guza trzustki w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

IV SCHEMAT STATYSTYCZNEJ ANALIZY DANYCH

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego IBM SPSS w wersji 28. Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci średnich (M) oraz odchyłeń standardowych (SD), natomiast zmienne kategorialne przedstawiono w postaci częstości oraz procentów. Rozkład normalny zmiennych ciągłych sprawdzono za pomocą testu S-W (Shapiro-Wilka) oraz w oparciu o analizę graficznej reprezentacji danych, a także na podstawie poziomu skośności i kurtozy.

W celu określenia różnic między dwiema grupami pacjentów dla zmiennych zbliżonych do rozkładu normalnego zastosowano parametryczny test t -Studenta dla grup niezależnych. Natomiast aby określić różnicę w wynikach w czasie (analiza podłużna) wykorzystano parametryczny test t -Studenta dla grup zależnych. Wielkość efektu różnic międzygrupowych i analiz podłużnych została oszacowana w oparciu o wartość wskaźnika d Cohena (Cohen, 1992), przy czym przyjęto następujące przedziały siły wielkości różnicy: 0,20-0,49 - mała, 0,50-0,79 - średnia oraz powyżej 0,80 - duża.

Natomiast w celu określenia relacji między zmiennymi wykonano dwuetapowe analizy statystyczne. W przypadku zmiennych kategorialnych (nominalnych) wykorzystano test chi kwadrat (χ^2), przy czym dla tabel krzyżowych 2 x 2 zastosowano poprawkę na ciągłość tzw. poprawkę Yates'a a dla tabel 2 x 3 wykorzystano iloraz wiarygodności Pearsona. W interpretacji zależności posłużono się wskaźnikiem reszt standaryzowanych. W przypadku zmiennych ciągłych o rozkładzie zbliżonym do normalnego zastosowano parametryczny wskaźnik korelacji r Pearsona. Przyjęto następujące przedziały dla siły związku liniowego: 0-0,30 - brak lub bardzo słaba korelacja, 0,31-0,50 - umiarkowana korelacja, 0,51-0,70 - silna korelacja oraz 0,71-1 - bardzo silna korelacja (73). Ponadto, w celu wyznaczenia zmiany częstości w czasie (dwa pomiary) zmiennych kategorialnych wykorzystano test chi kwadrat McNemara. Dla wszystkich analiz statystycznych przyjęto poziom istotności poniżej 0,05 (74).

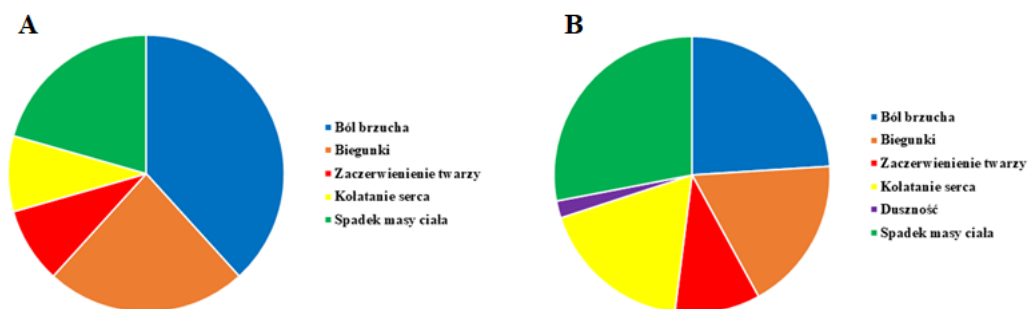
V WYNIKI

Wyniki badań własnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy statystycznej, którą przeprowadzono w czterech krokach odpowiadających czterem celom badawczym opisanych w rozdziale metodologicznym. W pierwszym kroku przeanalizowano występowanie objawów klinicznych w grupie pacjentów leczonych i nieleczonych farmakologicznie. W drugim kroku określono profil hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych i nieleczonych oraz ich zmianę po roku czasu. W trzecim kroku przeanalizowano zależność między polimorfizmami genetycznymi a objawami klinicznymi w grupie pacjentów leczonych i nieleczonych. W ostatnim kroku określono skuteczność leczenia farmakologicznego w zakresie poziomu chromograniny, gastryny oraz kwasu 5HIAA.

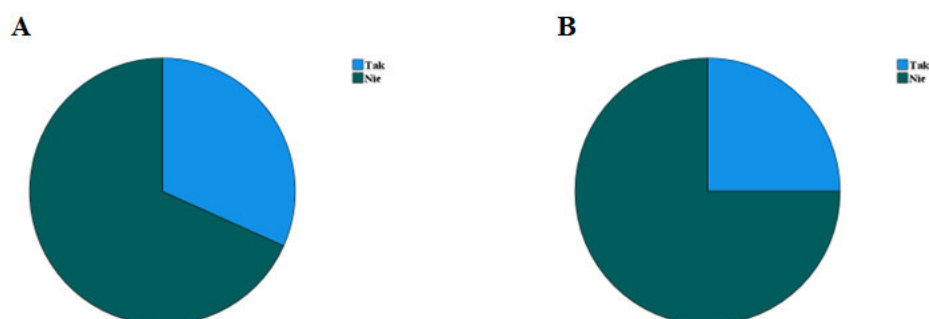
1. Analiza objawów klinicznych w grupie pacjentów leczonych i w grupie pacjentów nieleczonych

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 13 pacjentów (38,24%) miało objawy bólu brzucha, 8 pacjentów (23,53%) miało objawy biegunki, 3 pacjentów (8,82%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, 3 pacjentów (8,82%) miało objawy kołatania serca oraz 7 pacjentów (20,59%) miało spadek masy ciała, a w grupie pacjentów nieleczonych 12 pacjentów (24,00%) miało objawy bólu brzucha, 9 pacjentów (18,00%) miało objawy biegunki, 5 pacjentów (10,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, 9 pacjentów (18,00%) miało objawy kołatania serca, 1 pacjent (2,00%) miał objawy duszności oraz 14 pacjentów (28,00%) miało spadek masy ciała. Na rysunku 9 przedstawiono częstości objawów klinicznych w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



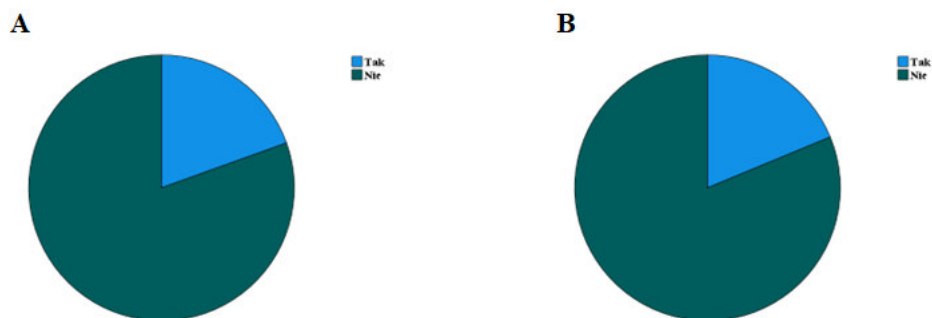
Rysunek 9. Częstości objawów klinicznych w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 13 pacjentów (31,70%) miało objawy bólu brzucha, a 28 pacjentów (68,30%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 12 pacjentów (25,00%) miało objawy bólu brzucha, a 36 pacjentów (75,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,22$; $p = 0,642$). Na rysunku 10 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



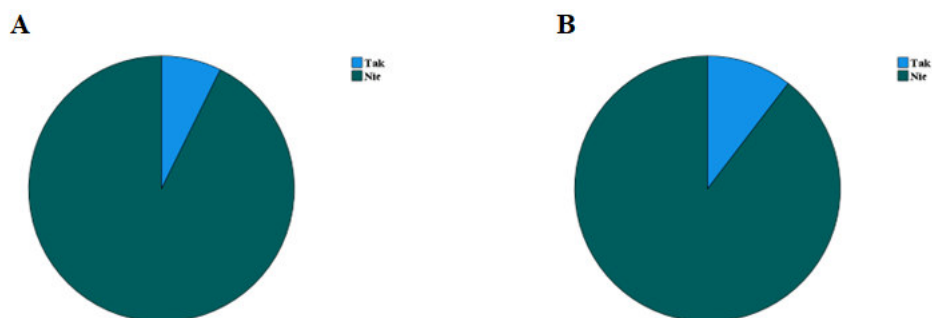
Rysunek 10. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 8 pacjentów (19,50%) miało objawy biegunki, a 33 pacjentów (80,50%) ich nie miało a w grupie pacjentów nieleczonych 9 pacjentów (18,70%) miało objawy biegunki, a 39 pacjentów (81,30%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$). Na rysunku 11 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



Rysunek 11. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

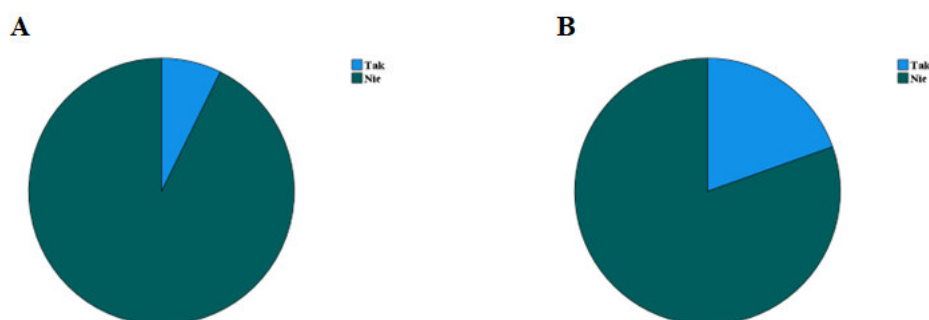
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 3 pacjentów (7,30%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 38 pacjentów (92,70%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 5 pacjentów (10,40%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 43 pacjentów (89,60%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,890$). Na rysunku 12 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



Rysunek 12. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

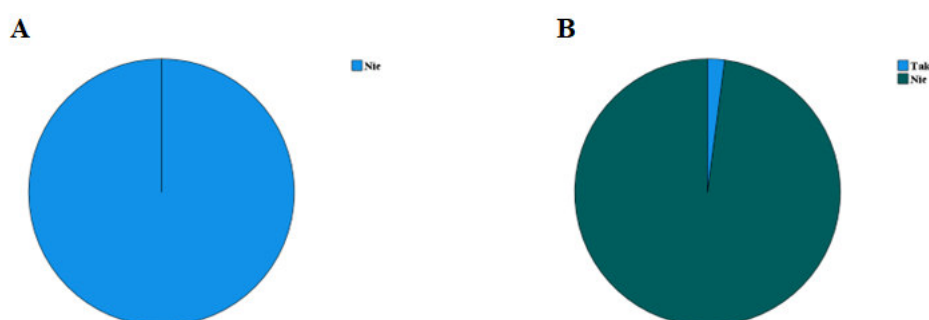
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 3 pacjentów (7,30%) miało objawy kołatania serca, a 38 pacjentów (92,70%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 9 pacjentów (19,60%) miało objawy kołatania serca, a 37 pacjentów (80,40%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,80$; $p = 0,179$). Na

rysunku 13 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



Rysunek 13. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

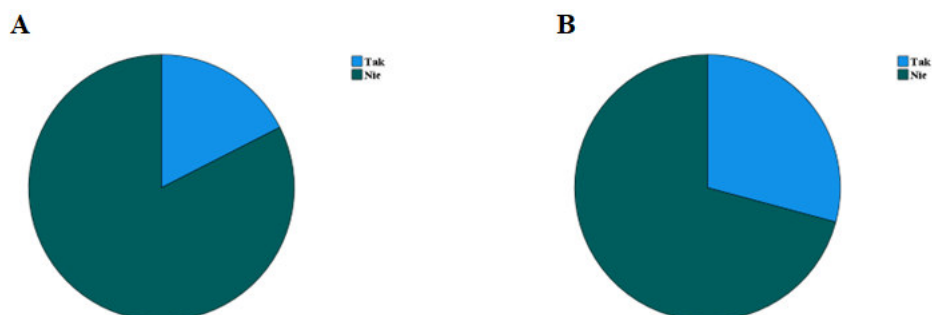
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 0 pacjentów (0,00%) miało objawy duszności, a 40 pacjentów (100,00%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 1 pacjent (2,10%) miał objawy duszności, a 47 pacjentów (97,90%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy duszności był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$). Na rysunku 14 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



Rysunek 14. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

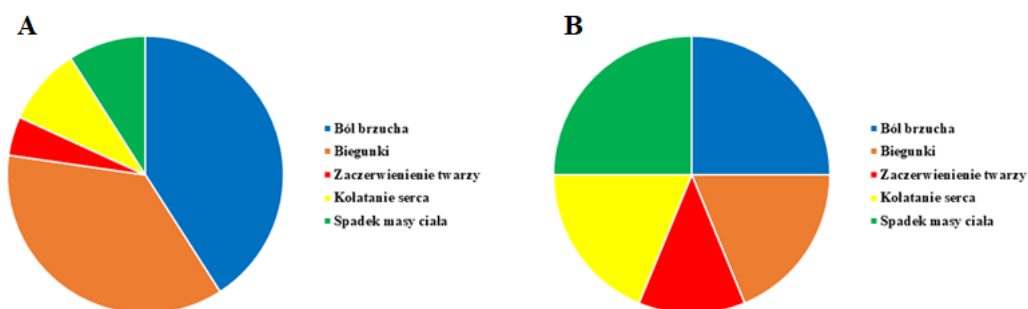
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 7 pacjentów (17,50%) miało spadek masy ciała, a 33 pacjentów (82,50%) jej nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 14 pacjentów (29,20%) miało spadek masy ciała, a 34 pacjentów (70,80%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających

spadek masy ciała był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,06$; $p = 0,304$). Na rysunku 15 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających spadek masy ciała w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



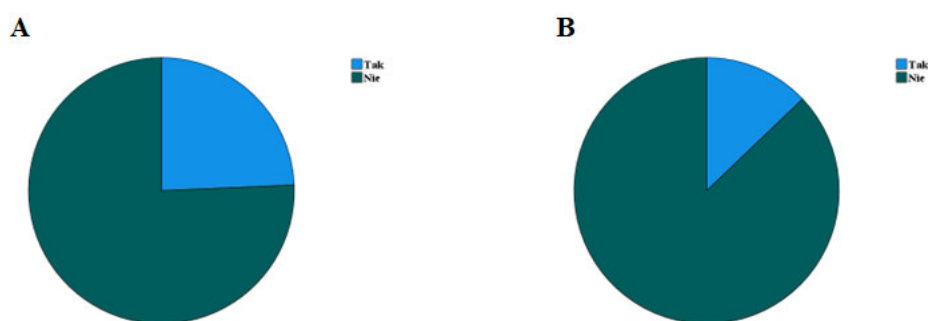
Rysunek 15. Częstości pacjentów mających i nie mających spadek masy ciała w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych 9 pacjentów (40,91%) miało objawy bólu brzucha, 8 pacjentów (36,36%) miało objawy biegunki, 1 pacjent (4,55%) miał objawy zaczerwienienia twarzy, 2 pacjentów (9,09%) miało objawy kołatania serca oraz 2 pacjentów (9,09%) miało spadek masy ciała a w grupie pacjentów nieleczonych 4 pacjentów (25,00%) miało objawy bólu brzucha, 3 pacjentów (18,75%) miało objawy biegunki, 2 pacjentów (12,50%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, 3 pacjentów (18,75%) miało objawy kołatania serca oraz 4 pacjentów (25,00%) miało spadek masy ciała. Na rysunku 16 przedstawiono częstości objawów klinicznych w pierwszym badaniu w obu grupach pacjentów.



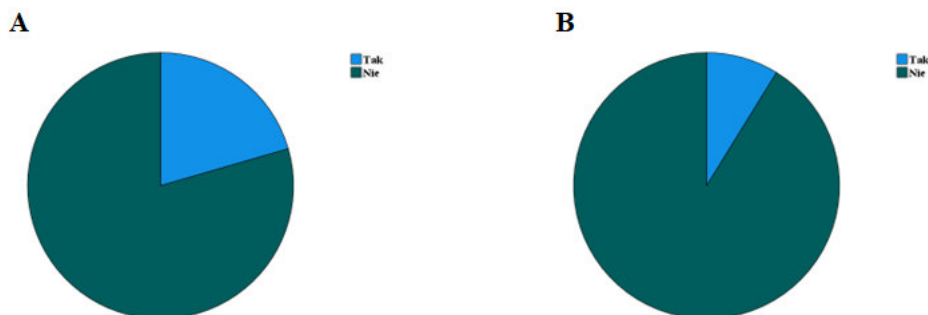
Rysunek 16. Częstości objawów klinicznych w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych 9 pacjentów (24,30%) miało objawy bólu brzucha, a 28 pacjentów (75,70%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 4 pacjentów (12,90%) miało objawy bólu brzucha, a 27 pacjentów (87,10%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,78$; $p = 0,377$). Na rysunku 17 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w obu grupach pacjentów.



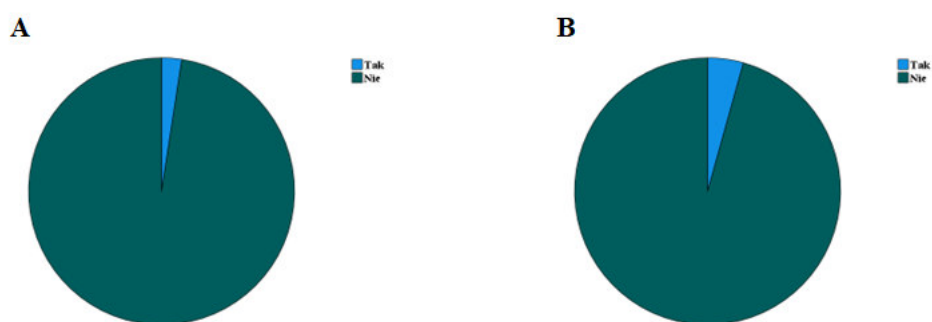
Rysunek 17. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych 8 pacjentów (20,50%) miało objawy biegunki, a 31 pacjentów (79,50%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 3 pacjentów (8,80%) miało objawy biegunki, a 31 pacjentów (91,20%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,13$; $p = 0,287$). Na rysunku 18 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w obu grupach pacjentów.



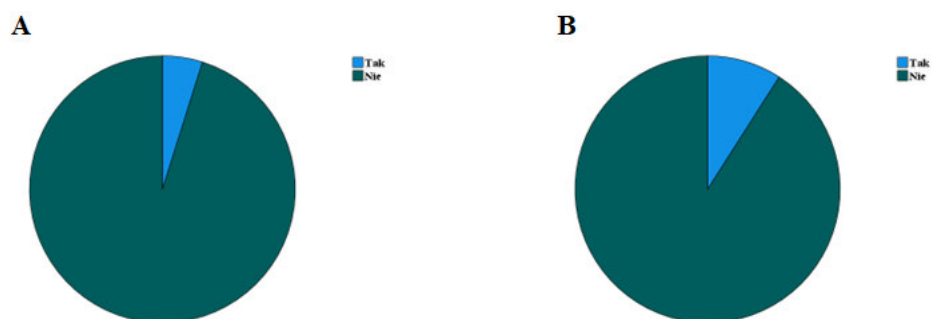
Rysunek 18. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych 1 pacjent (2,40%) miał objawy zaczerwienienia twarzy, a 40 pacjentów (97,60%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 2 pacjentów (4,30%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 44 pacjentów (95,70%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$). Na rysunku 19 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w obu grupach pacjentów.



Rysunek 19. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

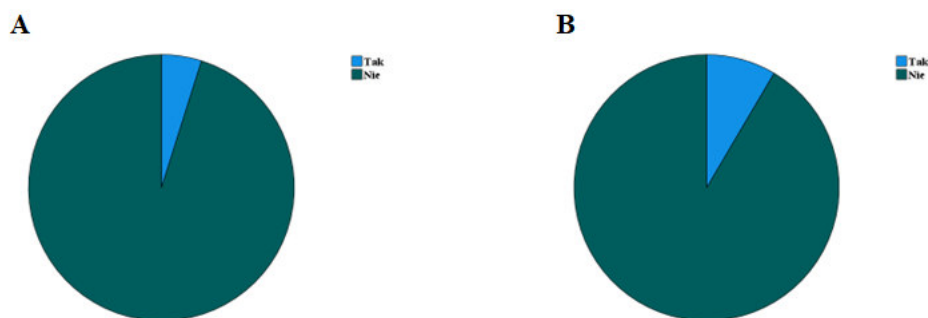
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych 2 pacjentów (4,90%) miało objawy kołatania serca, a 39 pacjentów (95,10%) ich nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 3 pacjentów (9,10%) miało objawy kołatania serca, a 30 pacjentów (90,90%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,801$). Na rysunku 20 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w obu grupach pacjentów.



Rysunek 20. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych 40 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności oraz w grupie pacjentów nieleczonych 48 pacjent (100,00%) nie miało objawów duszności. Analiza statystyczna nie mogła zostać policzona, ze względu na te same wartości w obu grupach pacjentów.

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych 2 pacjentów (4,90%) miało spadek masy ciała, a 39 pacjentów (95,10%) jej nie miało, a w grupie pacjentów nieleczonych 4 pacjentów (8,50%) miało spadek masy ciała, a 43 pacjentów (91,50%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w obu grupach pacjentów odsetek pacjentów mających i nie mających spadek masy ciała był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,06$; $p = 0,802$). Na rysunku 21 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających spadek masy ciała w drugim badaniu w obu grupach pacjentów.



Rysunek 21. Częstości pacjentów mających i nie mających spadek masy ciała w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentów leczonych częstość pacjentów mająca objawy bólu brzucha ($\chi^2 = 0,80$; $p = 0,375$), częstość pacjentów mających objawy biegunki ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$), częstość pacjentów mających objawy zaczerwienienia twarzy ($\chi^2 = 0,50$; $p = 0,500$), częstość pacjentów mających objawy kołatania serca ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$), częstość pacjentów mających objawy duszności ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$) oraz częstość pacjentów mających utratę masy ciała ($\chi^2 = 3,20$; $p = 0,063$) w drugim badaniu w stosunku do pierwszego badania nie zmieniła się istotnie statystycznie.

Analiza statystyczna wykazała także, że w grupie pacjentów nie leczonych częstość pacjentów mająca objawy bólu brzucha ($\chi^2 = 0,90$; $p = 0,344$), częstość pacjentów mających objawy biegunki ($\chi^2 = 1,13$; $p = 0,289$), częstość pacjentów mających objawy zaczerwienienia twarzy ($\chi^2 = 0,50$; $p = 0,500$), częstość pacjentów mających objawy kołatania serca ($\chi^2 = 2,29$; $p = 0,125$) oraz

częstość pacjentów mających objawy duszności ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$) w drugim badaniu w stosunku do pierwszego badania nie zmieniła się istotnie statystycznie. Jednakże, w drugim badaniu w porównaniu do pierwszego istotnie mniej pacjentów miało utratę masy ciała ($\chi^2 = 7,11$; $p = 0,004$).

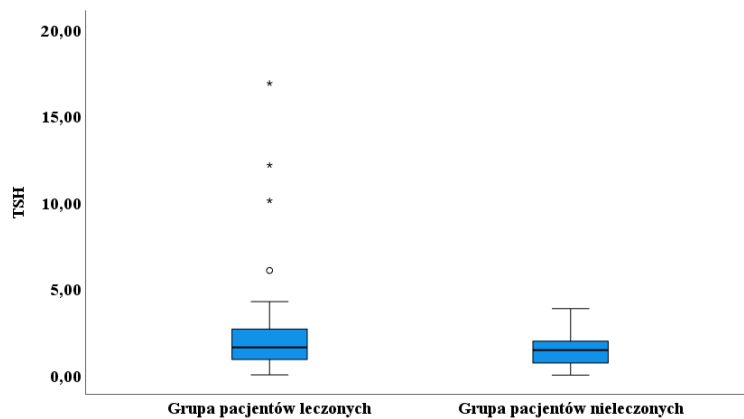
2. Analiza profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych oraz w grupie pacjentów nieleczonych

Analiza statystyczna pokazała, że w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w porównaniu z grupą pacjentów nieleczonych wystąpił istotnie wyższy poziom hormonu TSH ($p < 0,05$), istotnie niższy poziom hormonu FT3 ($p < 0,05$) oraz istotnie wyższy poziom hemoglobiny glikowanej ($p < 0,01$). Nie było natomiast istotnych różnic międzygrupowych w zakresie hormonu FT4 ($p > 0,05$), hormonu ACTH ($p > 0,05$), kortyzolu ($p > 0,05$), witaminy D3 ($p > 0,05$) oraz parametru IGF-1 ($p > 0,05$). Wyniki w postaci średnich i odchyłeń standardowych przedstawiono na rysunkach od 22 do 29 oraz w tabeli 1 (wraz z testami istotności oraz wielkością efektu różnic międzygrupowych).

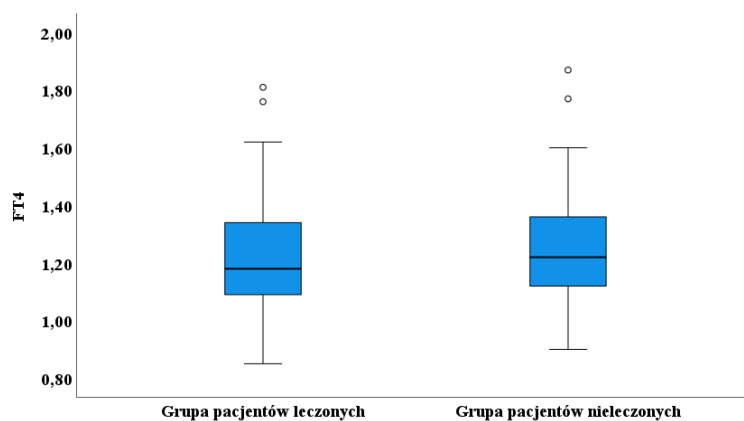
Tabela 1. Istotność różnic między grupą pacjentów leczonych oraz grupą pacjentów nieleczonych w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w pierwszym badaniu.

Zmienna	Grupa pacjentów leczonych <i>M (SD)</i>	Grupa pacjentów nieleczonych <i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
TSH	2,62 (3,31)	1,40 (0,87)	2,45	0,027	0,52
FT4	1,23 (0,22)	1,27 (0,21)	-0,86	0,391	0,18
FT3	2,69 (0,57)	2,94 (0,46)	-2,18	0,032	0,47
ACTH	32,45 (22,73)	25,72 (14,86)	1,43	0,159	0,37
Kortyzol	18,25 (11,80)	15,62 (5,67)	1,29	0,203	0,31
Witamina D3	21,25 (24,43)	21,17 (9,44)	0,02	0,492	0,00
IGF-1	126,00 (54,26)	148,65 (66,68)	-1,66	0,102	0,37
Hemoglobina glikowana	6,31 (0,82)	5,73 (0,80)	3,15	0,002	0,71

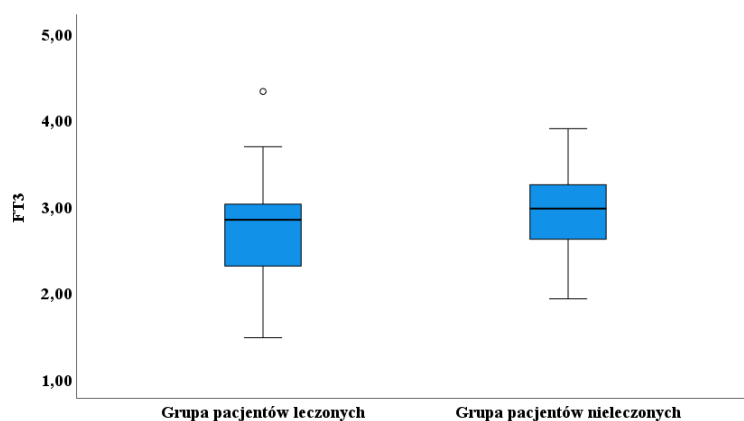
t – test *t*-Studenta. *p* – poziom istotności. *d* – wielkość efektu różnicy międzygrupowej *d* Cohena.



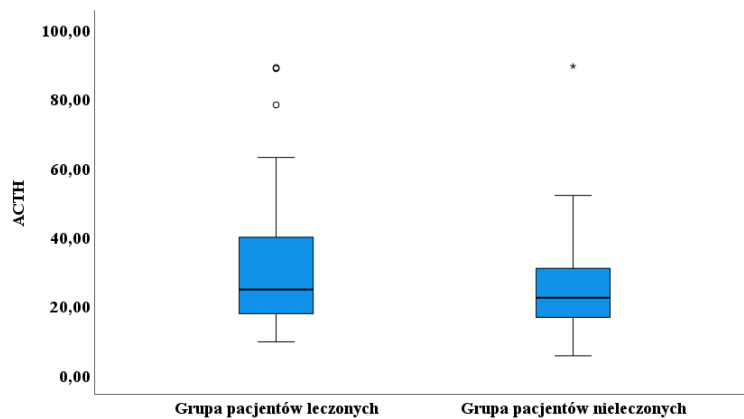
Rysunek 22. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.



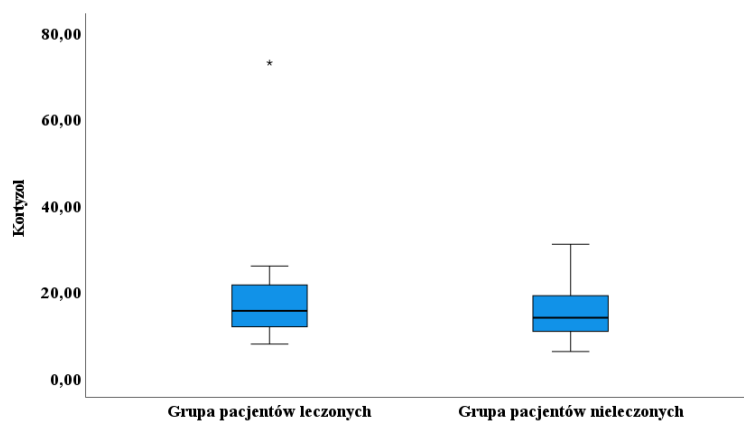
Rysunek 23. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.



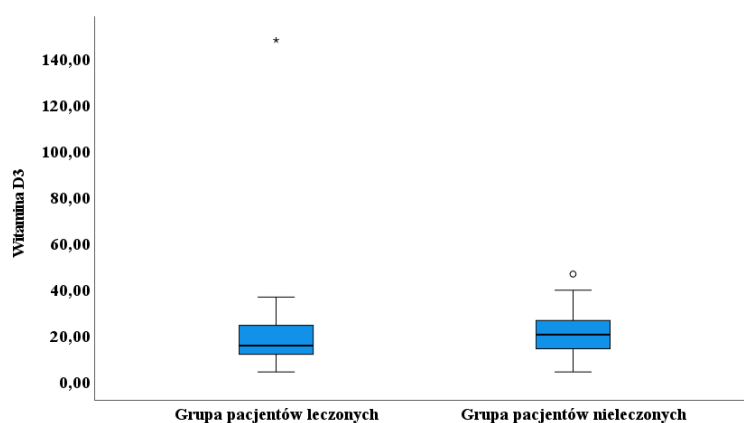
Rysunek 24. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.



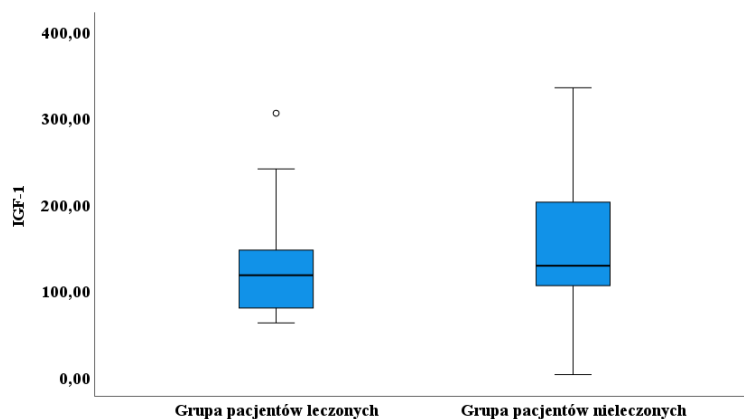
Rysunek 25. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.



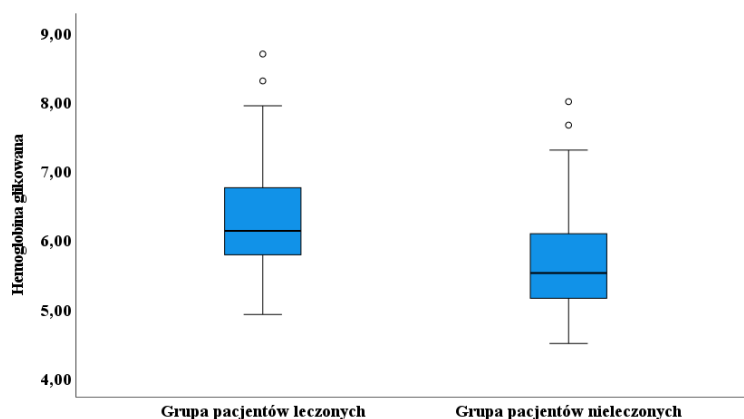
Rysunek 26. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.



Rysunek 27. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.



Rysunek 28. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.



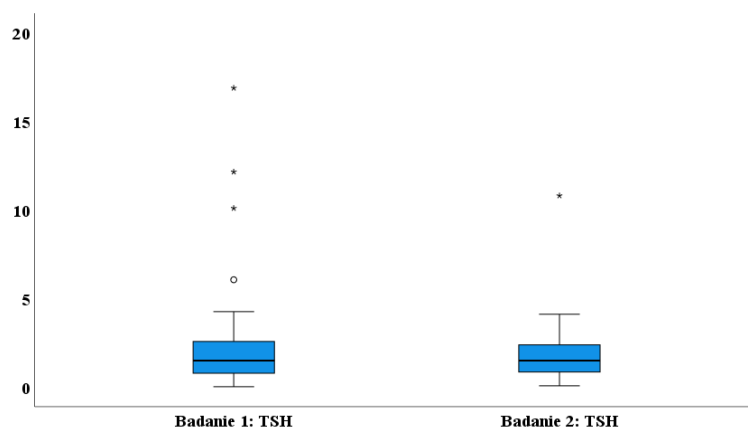
Rysunek 29. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Analiza statystyczna pokazała, że w grupie pacjentów leczonych w drugim badaniu w porównaniu z pierwszym badaniem istotnie zmniejszył się poziom hormonu FT3 ($p < 0,05$). Nie było natomiast istotnych różnic między wynikami w obu badaniach w zakresie hormonu TSH ($p > 0,05$), hormonu FT4 ($p > 0,05$), hormonu ACTH ($p > 0,05$), kortyzolu ($p > 0,05$), witaminy D3 ($p > 0,05$), parametru IGF-1 ($p > 0,05$) oraz hemoglobiny glikowanej ($p > 0,05$). Wyniki w postaci średnich i odchyłeń standardowych przedstawiono na rysunkach od 30 do 37 oraz w tabeli 2 (wraz z testami istotności oraz wielkością efektu różnic między badaniami).

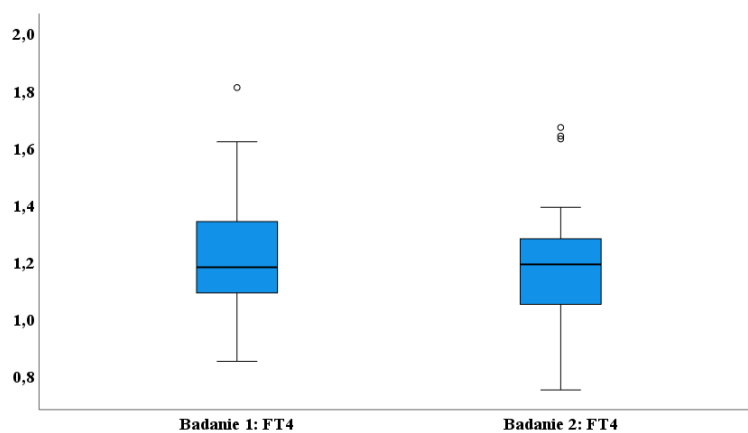
Tabela 2. Istotność różnic między pierwszym badaniem oraz drugim badaniem w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych.

Zmienna	Badanie 1 <i>M (SD)</i>	Badanie 2 <i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
TSH	2,70 (3,60)	1,86 (1,84)	1,66	0,107	0,28
FT4	1,23 (0,21)	1,18 (0,21)	1,00	0,326	0,17
FT3	2,68 (0,59)	2,41 (0,67)	2,53	0,017	0,46
ACTH	31,35 (23,09)	32,50 (22,34)	-0,20	0,847	0,05
Kortyzol	16,68 (5,90)	16,28 (4,49)	0,29	0,778	0,07
Witamina D3	21,54 (26,72)	23,47 (22,33)	-0,75	0,462	0,15
IGF-1	128,05 (50,85)	107,39 (56,71)	2,00	0,058	0,42
Hemoglobina glikowana	6,30 (0,87)	6,64 (1,09)	-2,03	0,052	0,38

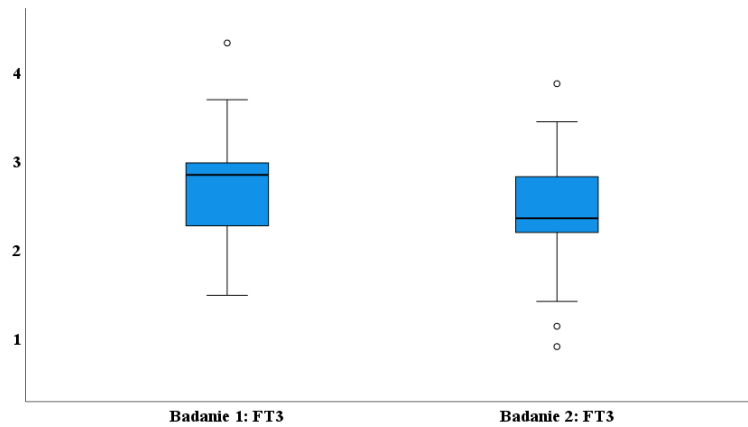
t – test *t*-Studenta. *p* – poziom istotności. *d* – wielkość efektu różnicy międzygrupowej *d* Cohena.



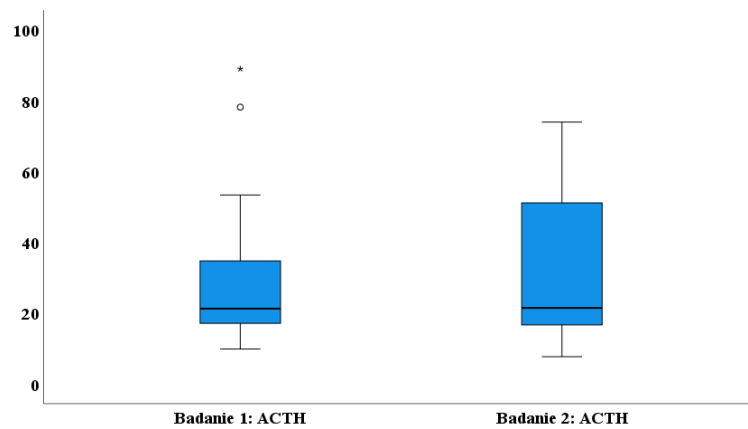
Rysunek 30. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



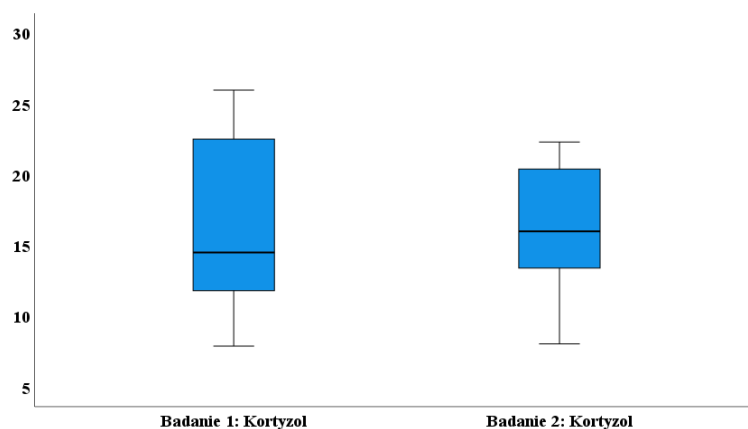
Rysunek 31. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



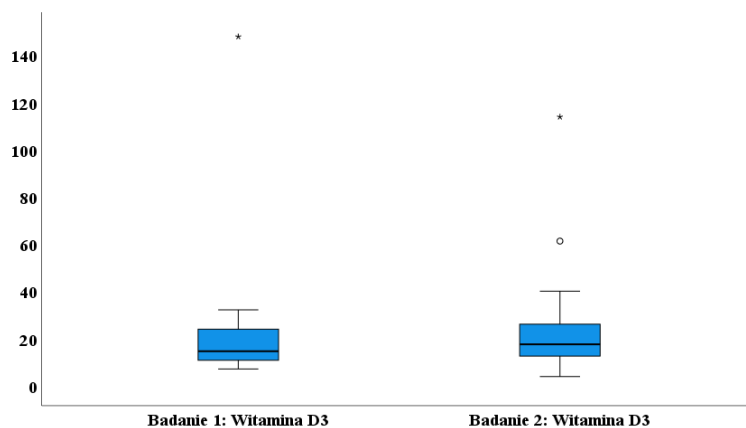
Rysunek 32. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



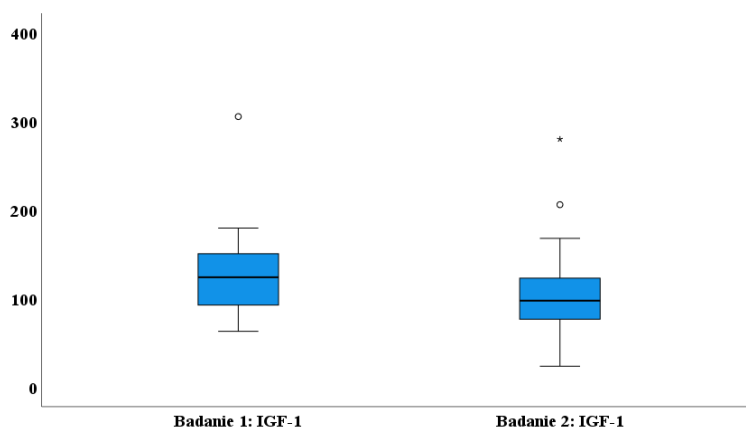
Rysunek 33. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



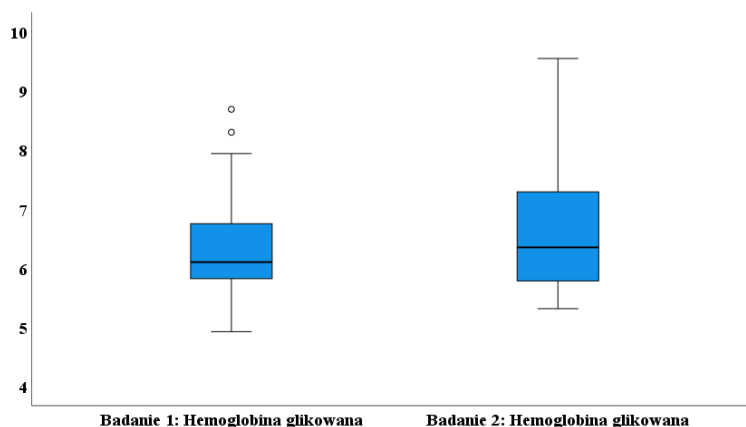
Rysunek 34. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



Rysunek 35. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



Rysunek 36. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



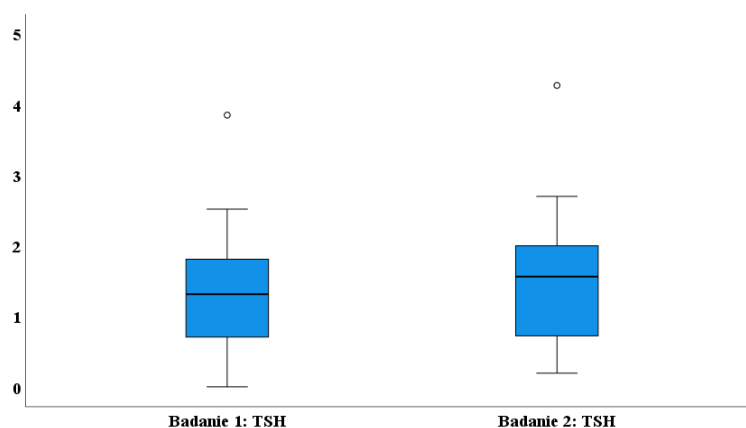
Rysunek 37. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Analiza statystyczna pokazała, że w grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu w porównaniu z pierwszym badaniem istotnie zmniejszył się poziom kortyzolu ($p < 0,05$) oraz istotnie zwiększył się poziom hemoglobiny glikowanej ($p < 0,05$). Nie było natomiast istotnych różnic między wynikami w obu badaniach w zakresie hormonu TSH ($p > 0,05$), hormonu FT4 ($p > 0,05$), hormonu FT3 ($p > 0,05$), hormonu ACTH ($p > 0,05$), witaminy D3 ($p > 0,05$) oraz parametru IGF-1 ($p > 0,05$). Wyniki w postaci średnich i odchyłeń standardowych przedstawiono na rysunkach od 38 do 45 oraz w tabeli 3 (wraz z testami istotności oraz wielkością efektu różnic między badaniami).

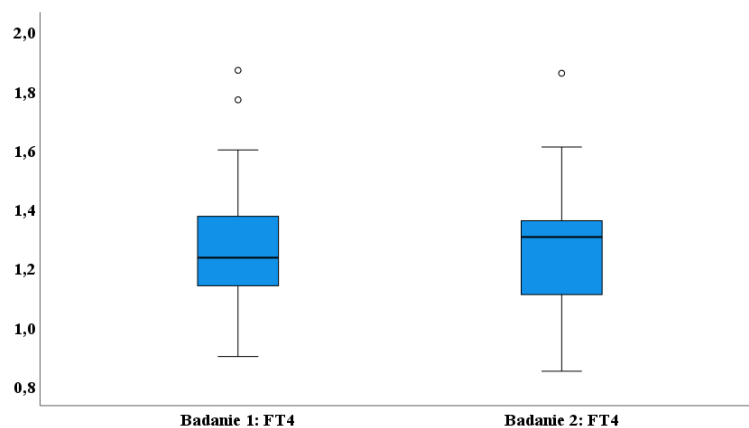
Tabela 3. Istotność różnic między pierwszym badaniem oraz drugim badaniem w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów nieleczonych.

Zmienna	Badanie 1 <i>M (SD)</i>	Badanie 2 <i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
TSH	1,32 (0,87)	1,51 (0,87)	-1,01	0,319	0,19
FT4	1,29 (0,22)	1,27 (0,21)	0,40	0,692	0,08
FT3	3,03 (0,36)	2,91 (0,31)	1,12	0,279	0,26
ACTH	25,37 (18,30)	25,34 (13,39)	0,01	0,995	0,00
Kortyzol	16,35 (4,88)	13,67 (4,83)	2,14	0,044	0,47
Witamina D3	22,14 (9,80)	25,61 (9,73)	-1,42	0,174	0,33
IGF-1	176,59 (69,50)	154,98 (57,38)	1,55	0,138	0,35
Hemoglobina glikowana	5,66 (0,79)	5,88 (0,79)	-2,57	0,017	0,51

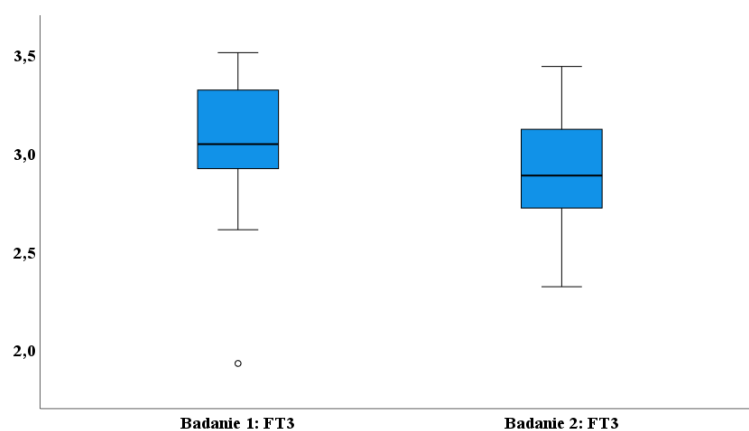
t – test *t*-Studenta. *p* – poziom istotności. *d* – wielkość efektu różnicy międzygrupowej *d* Cohena.



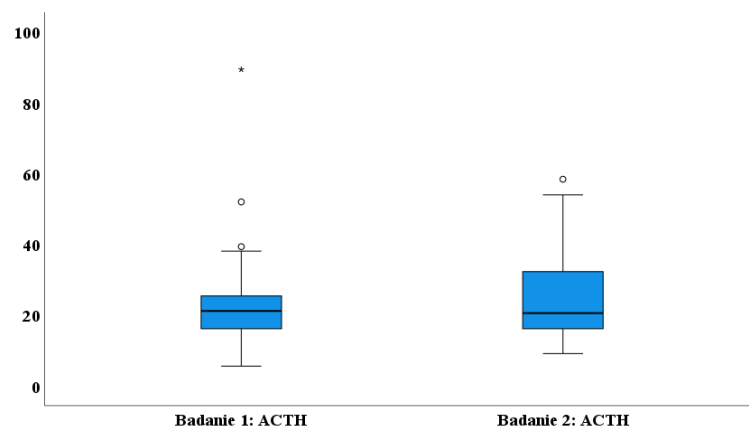
Rysunek 38. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.



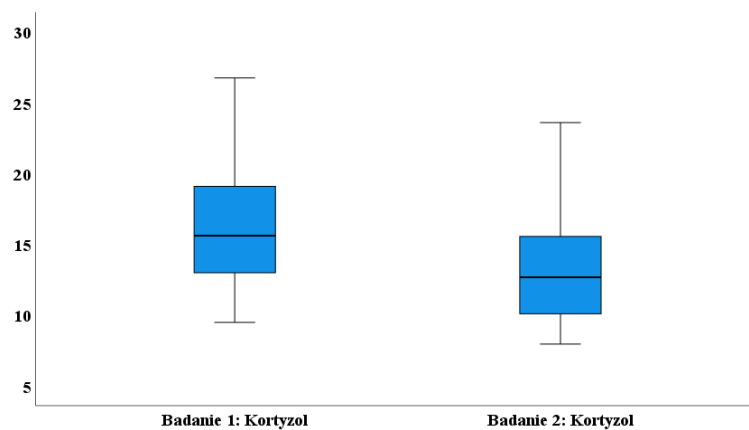
Rysunek 39. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.



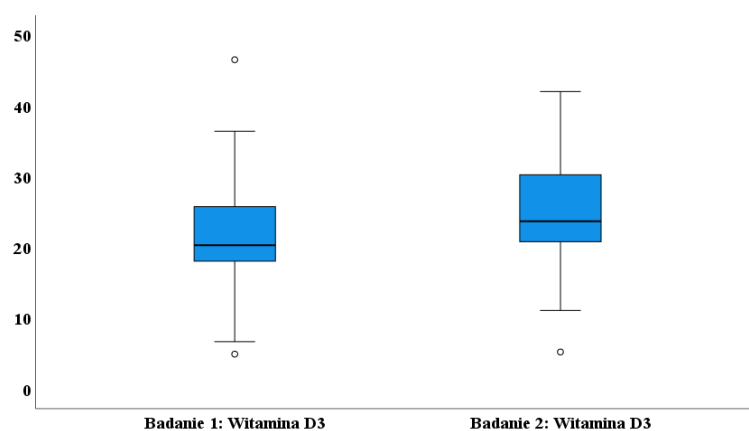
Rysunek 40. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.



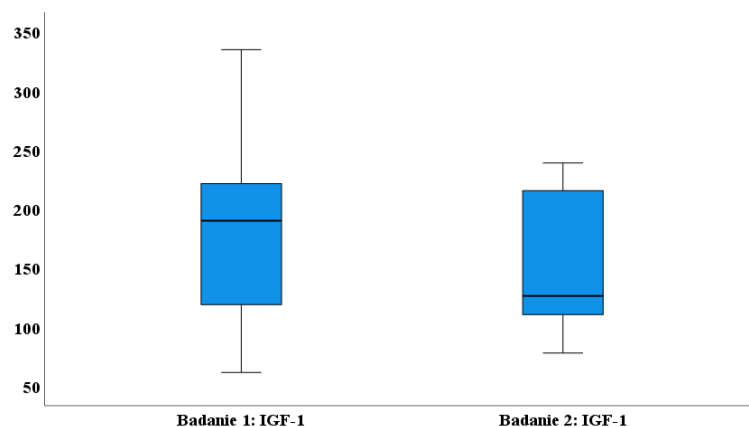
Rysunek 41. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.



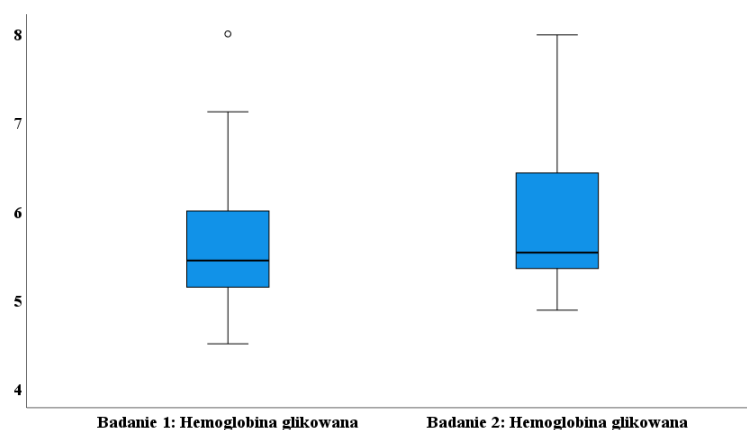
Rysunek 42. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.



Rysunek 43. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.



Rysunek 44. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.



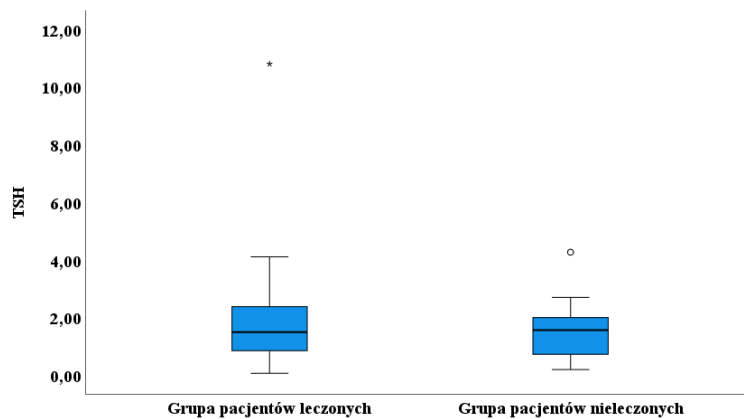
Rysunek 45. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Analiza statystyczna pokazała, że w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w porównaniu z grupą pacjentów nieleczonych wystąpił istotnie niższy poziom hormonu FT3 ($p < 0,01$), istotnie niższy poziom parametru IGF-1 ($p < 0,01$) oraz istotnie wyższy poziom hemoglobiny glikowanej ($p < 0,01$). Nie było natomiast istotnych różnic międzygrupowych w zakresie hormonu TSH ($p > 0,05$), hormonu FT4 ($p > 0,05$), hormonu ACTH ($p > 0,05$), kortyzolu ($p > 0,05$) oraz witaminy D3 ($p > 0,05$). Wyniki w postaci średnich i odchyłeń standardowych przedstawiono na rysunkach od 46 do 53 oraz w tabeli 4 (wraz z testami istotności oraz wielkością efektu różnic międzygrupowych).

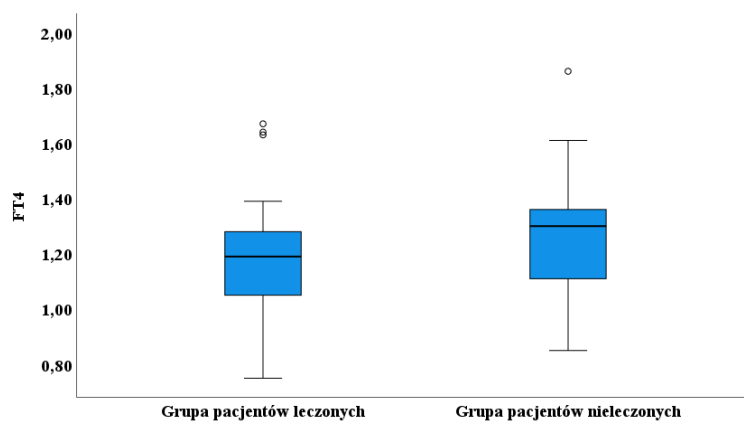
Tabela 4. Istotność różnic między grupą pacjentów leczonych oraz grupą pacjentów nieleczonych w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w drugim badaniu.

Zmienna	Grupa pacjentów leczonych <i>M (SD)</i>	Grupa pacjentów nieleczonych <i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
TSH	1,86 (1,84)	1,51 (0,87)	0,94	0,349	0,24
FT4	1,18 (0,21)	1,27 (0,21)	-1,58	0,120	0,40
FT3	2,44 (0,67)	2,93 (0,37)	-3,41	0,001	0,86
ACTH	35,28 (32,69)	25,33 (13,07)	1,27	0,215	0,41
Kortyzol	16,36 (5,07)	13,59 (4,73)	1,83	0,075	0,56
Witamina D3	22,19 (22,00)	23,76 (10,33)	-0,31	0,758	0,09
IGF-1	107,33 (55,46)	161,96 (57,15)	-3,33	0,002	0,97
Hemoglobina glikowana	6,64 (1,07)	5,88 (0,76)	3,08	0,003	0,81

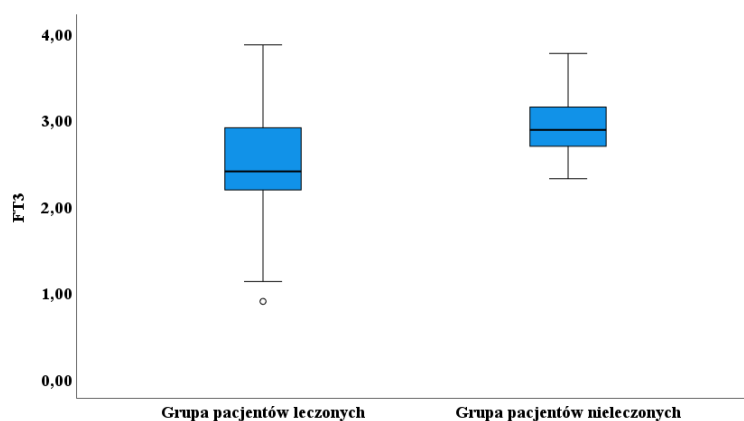
t – test *t*-Studenta. *p* – poziom istotności. *d* – wielkość efektu różnicy międzygrupowej *d* Cohena.



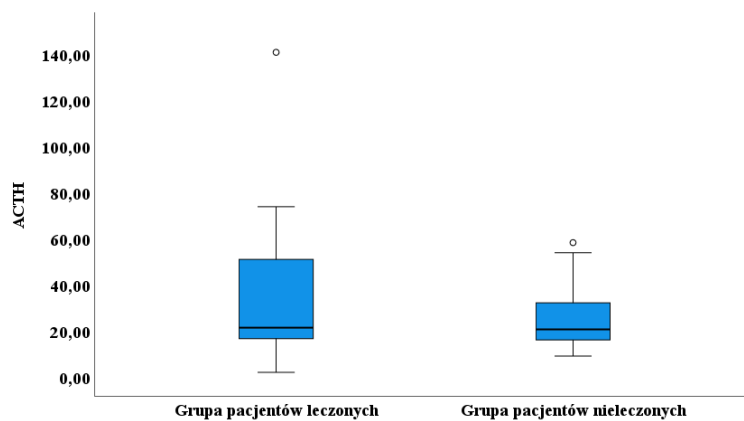
Rysunek 46. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.



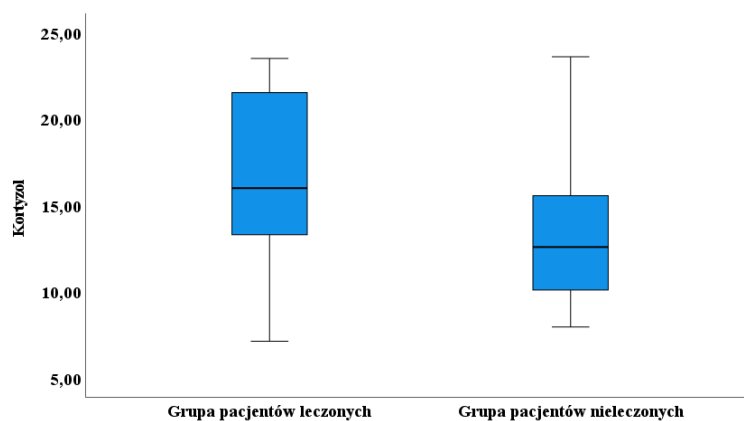
Rysunek 47. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.



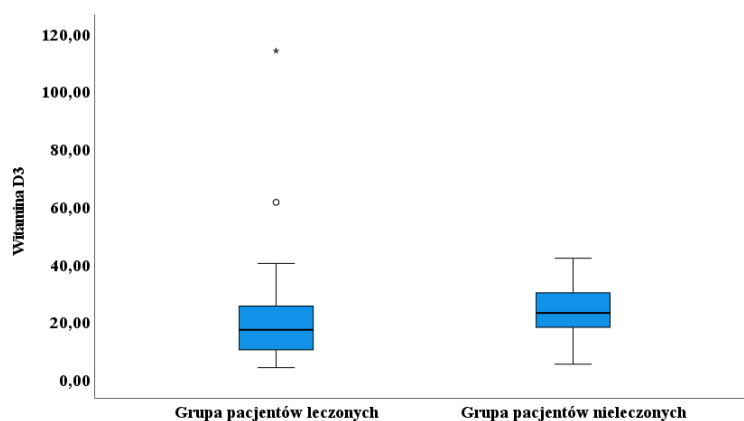
Rysunek 48. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.



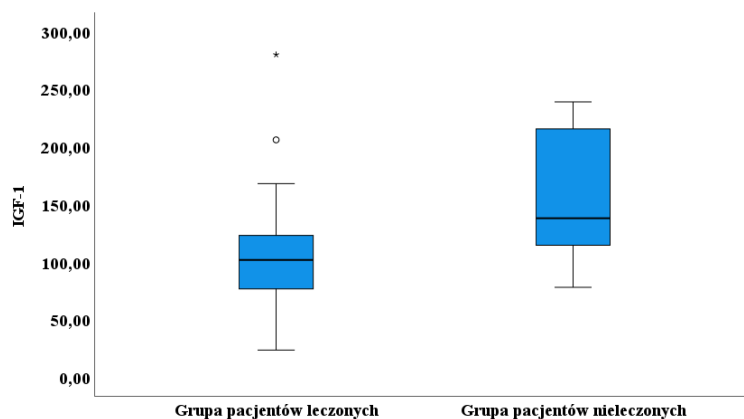
Rysunek 49. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.



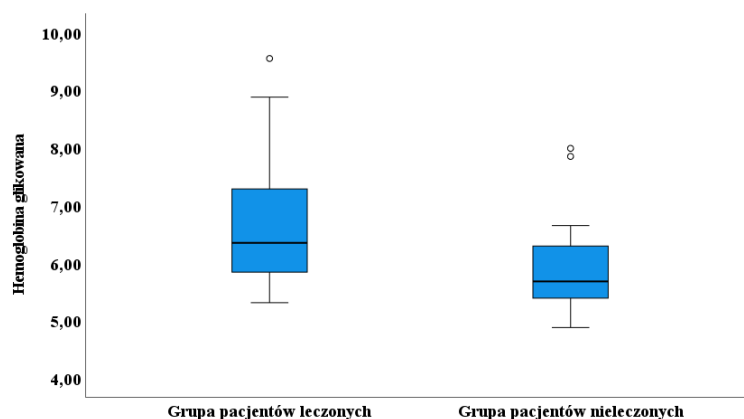
Rysunek 50. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.



Rysunek 51. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.



Rysunek 52. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

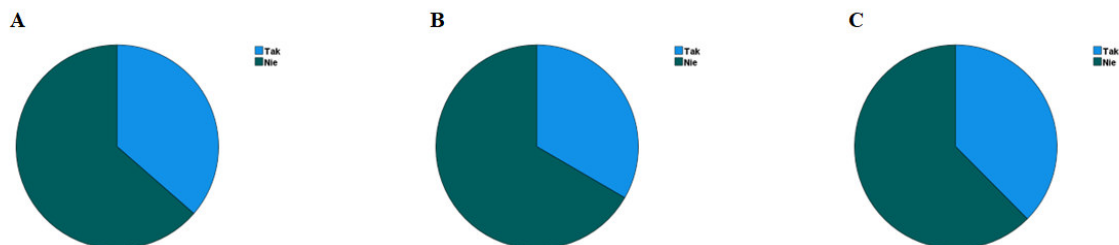


Rysunek 53. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

3. Analiza znaczenia polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 u pacjentów z guzami

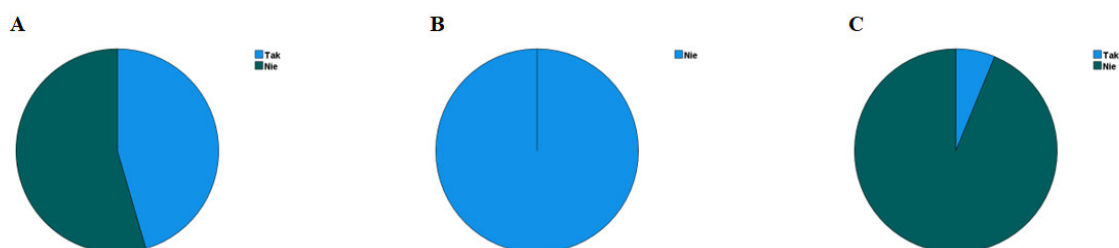
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 4 pacjentów (36,40%) miało objawy bólu brzucha, a 7 pacjentów (63,60%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 2 pacjentów (33,30%) miało objawy bólu brzucha, a 4 pacjentów (66,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 6 pacjentów (37,50%) miało objawy bólu brzucha, a 10 pacjentów (62,50%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,03$; $p =$

0,984). Na rysunku 54 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



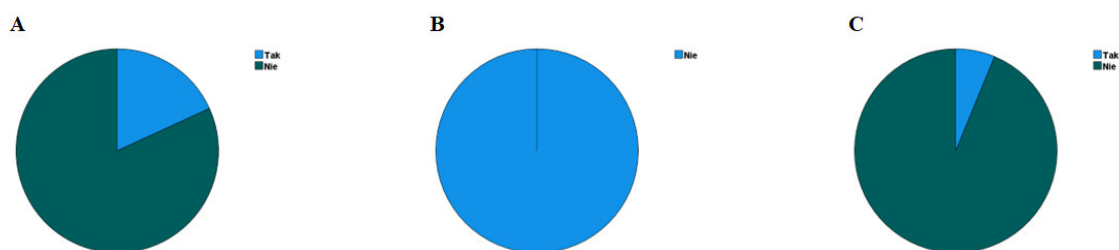
Rysunek 54. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 5 pacjentów (45,50%) miało objawy biegunki, a 6 pacjentów (54,50%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (00,00%) miało objawy biegunki, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (6,30%) miał objawy biegunki, a 15 pacjentów (93,80%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów odsetek pacjentów mających objawy biegunki był największy u pacjentów mających polimorfizm rs 998571 typu AG ($\chi^2 = 8,65$; $p = 0,013$). Na rysunku 55 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



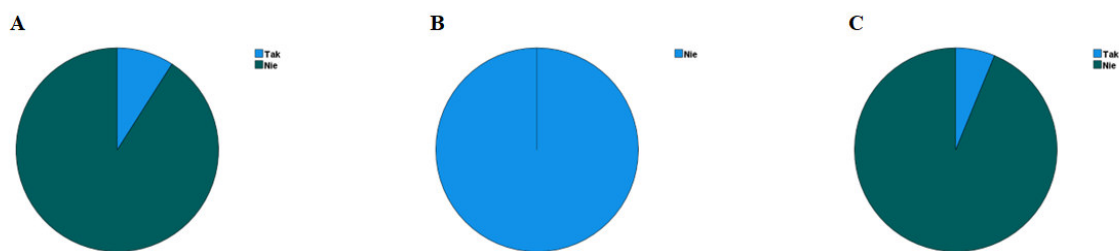
Rysunek 55. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (18,20%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 9 pacjentów (81,80%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (6,30%) miał objawy zaczerwienienia twarzy, a 15 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,19$; $p = 0,334$). Na rysunku 56 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 56. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

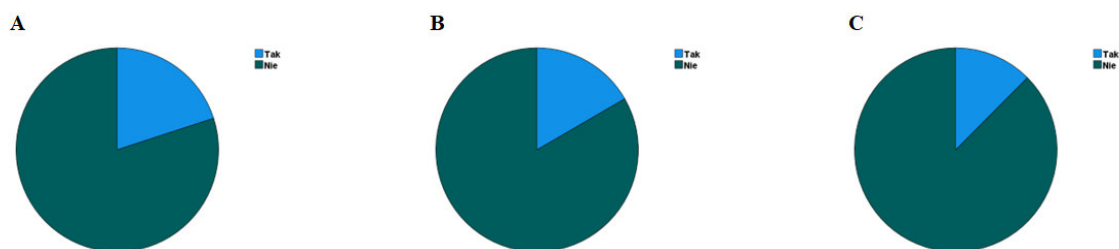
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 1 pacjent (9,10%) miał objawy kołatania serca, a 10 pacjentów (90,90%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (6,30%) miał objawy kołatania serca, a 15 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,91$; $p = 0,636$). Na rysunku 57 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 57. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

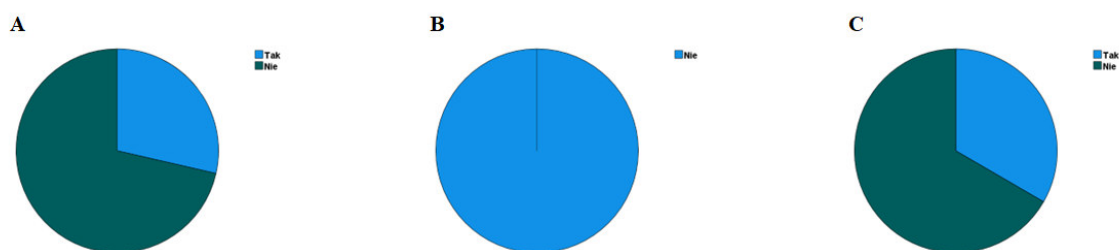
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 11 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 5 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA 16 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności. Analiza statystyczna nie mogła zostać przeprowadzona ze względu na brak danych w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu o obecności objawów duszności.

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (20,00%) miało utratę wagi, a 8 pacjentów (80,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 1 pacjent (16,70%) miał utratę wagi, a 5 pacjentów (83,30%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 2 pacjentów (12,50%) miało utratę wagi, a 14 pacjentów (87,50%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,27$; $p = 0,875$). Na rysunku 58 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



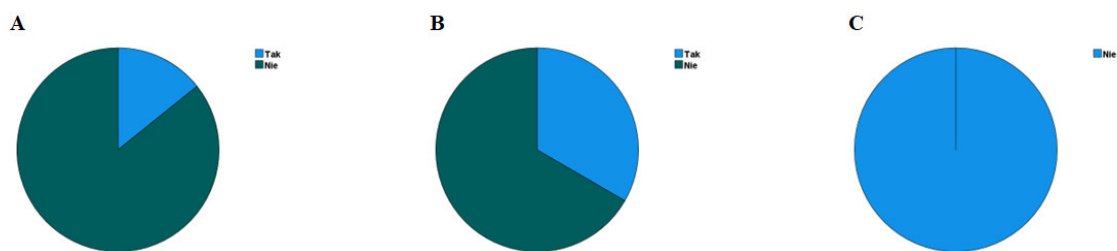
Rysunek 58. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 4 pacjentów (28,60%) miało objawy bólu brzucha, a 10 pacjentów (71,40%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy bólu brzucha, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 2 pacjentów (33,30%) miało objawy bólu brzucha, a 4 pacjentów (66,70%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,01$; $p = 0,366$). Na rysunku 59 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



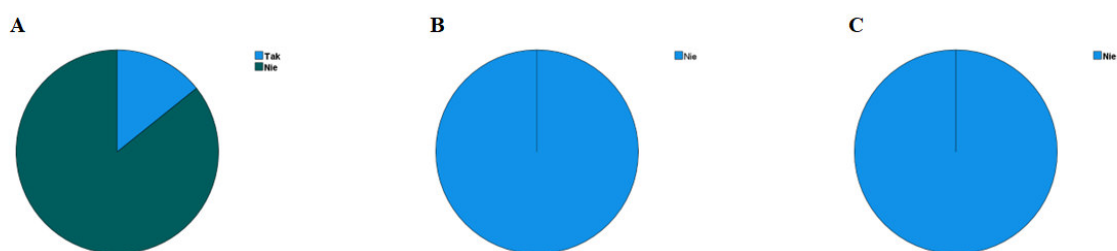
Rysunek 59. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (14,30%) miało objawy biegunki, a 12 pacjentów (85,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 1 pacjent (33,33%) miał objawy biegunki, a 2 pacjentów (66,67%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało objawy biegunki, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,51$; $p = 0,285$). Na rysunku 60 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 60. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

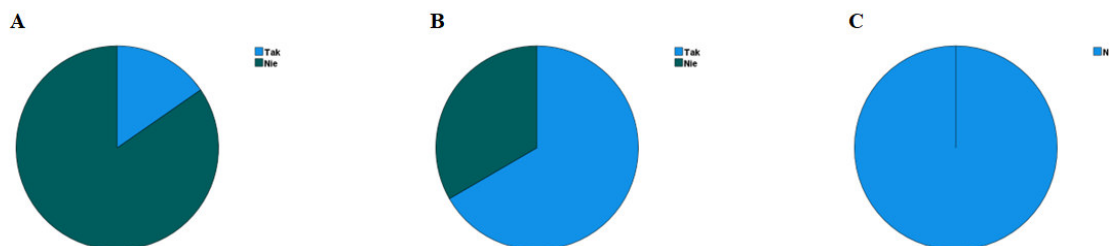
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (14,30%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 12 pacjentów (85,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,11$; $p = 0,349$). Na rysunku 61 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 61. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

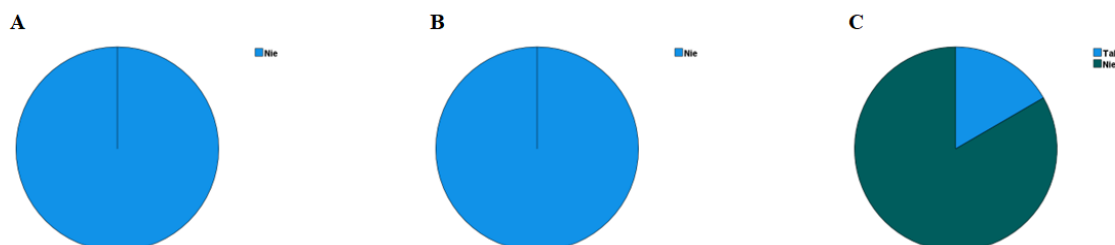
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (15,40%) miało objawy kołatania serca, a 11 pacjentów (84,60%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 2 pacjentów (66,67%) miało objawy kołatania serca, a 1 pacjent (33,33%) ich nie miał, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej

grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 5,88$; $p = 0,053$). Na rysunku 62 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



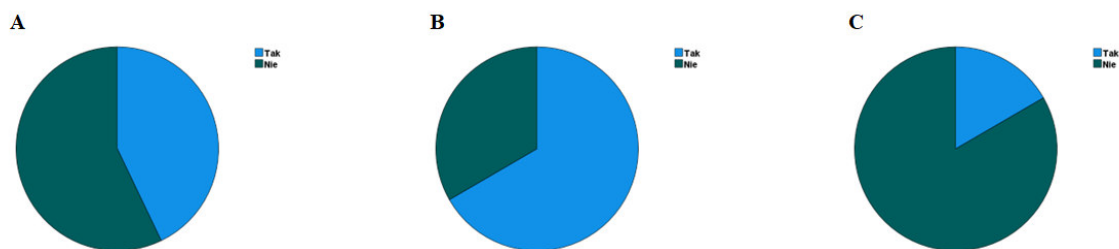
Rysunek 62. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy duszności, a 14 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy duszności, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (16,70%) miał objawy duszności, a 5 pacjentów (83,30%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy duszności był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,82$; $p = 0,244$). Na rysunku 63 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



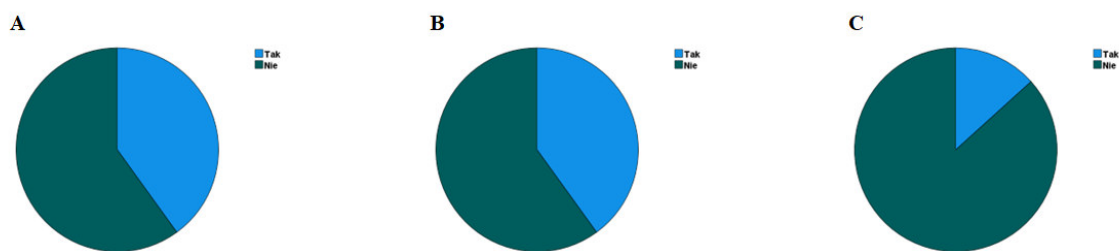
Rysunek 63. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 6 pacjentów (42,90%) miało utratę wagi, a 8 pacjentów (57,10%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 2 pacjentów (66,67%) miał utratę wagi, a 1 pacjent (33,33%) jej nie miał, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (16,70%) miał utratę wagi, a 5 pacjentów (83,30%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,44$; $p = 0,295$). Na rysunku 64 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



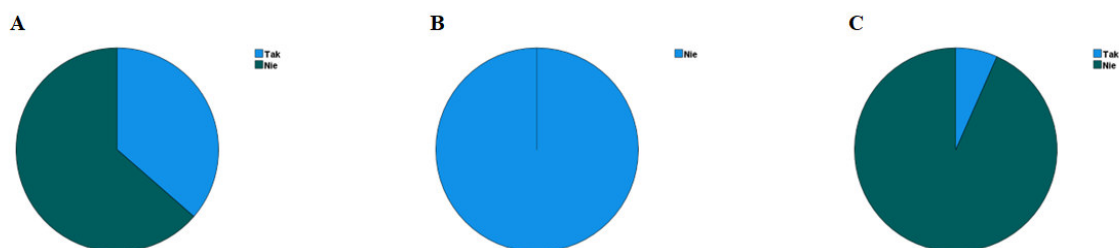
Rysunek 64. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 4 pacjentów (40,00%) miało objawy bólu brzucha, a 6 pacjentów (60,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 2 pacjentów (40,00%) miało objawy bólu brzucha, a 3 pacjentów (66,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 2 pacjentów (26,70%) miało objawy bólu brzucha, a 13 pacjentów (86,70%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,82$; $p = 0,244$). Na rysunku 65 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 65. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

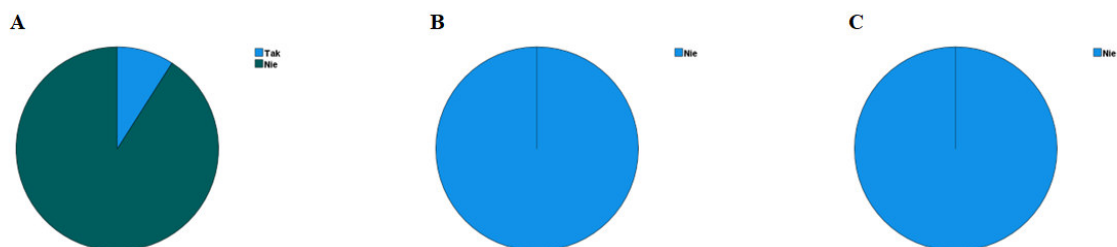
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 4 pacjentów (36,40%) miało objawy biegunki, a 7 pacjentów (63,60%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (00,00%) miało objawy biegunki, a 5 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (6,70%) miał objawy biegunki, a 14 pacjentów (93,30%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 5,62$; $p = 0,060$). Na rysunku 66 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 66. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

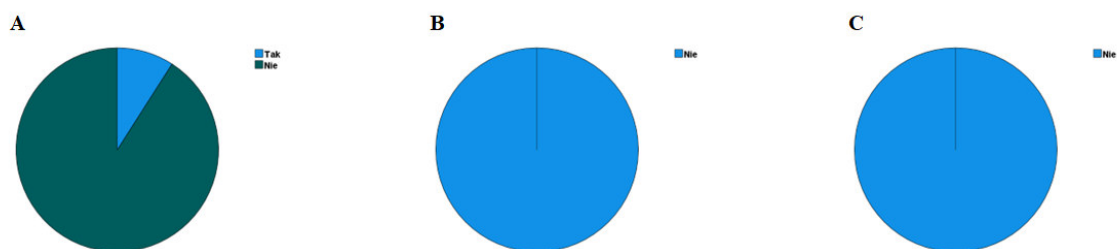
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 1 pacjent (9,10%) miał objawy zaczerwienienia twarzy, a 10 pacjentów (90,90%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miał objawy zaczerwienienia twarzy, a 16 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek

pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,26$; $p = 0,323$). Na rysunku 67 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 67. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

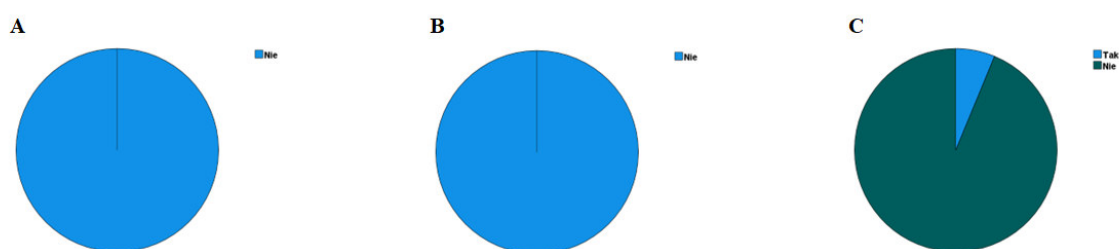
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 1 pacjent (9,10%) miał objawy kołatania serca, a 10 pacjentów (90,90%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 16 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,26$; $p = 0,323$). Na rysunku 68 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 68. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 11 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 5 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA 16 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności. Analiza statystyczna nie mogła zostać przeprowadzona ze względu na brak danych w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu o obecności objawów duszności.

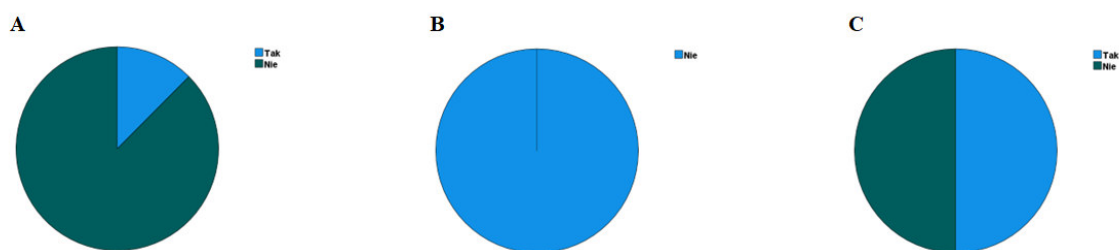
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 11 pacjentów (100,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 6 pacjentów (100,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (6,30%) miał utratę wagi, a 15 pacjentów (93,70%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,48$; $p = 0,477$). Na rysunku 69 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 69. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

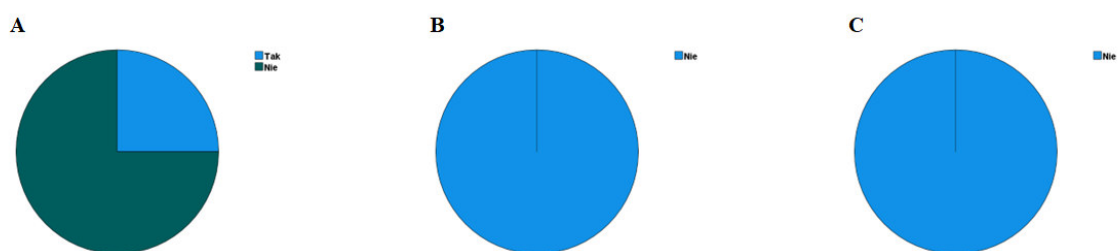
W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 1 pacjent (12,50%) miał objawy bólu brzucha, a 7 pacjentów (87,50%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy bólu brzucha, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 1 pacjent (50,00%) miał objawy bólu brzucha, a 1 pacjent (50,00%) ich nie miał. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,36$; $p = 0,307$). Na rysunku 70

przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



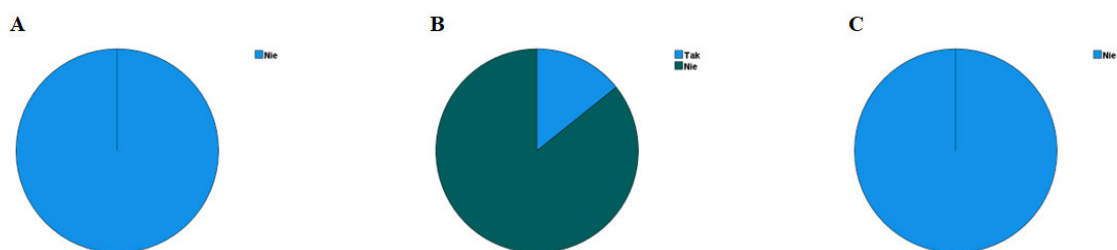
Rysunek 70. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (25,00%) miało objawy biegunki, a 6 pacjentów (75,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (00,00%) miało objawy biegunki, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało objawy biegunki, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,49$; $p = 0,289$). Na rysunku 71 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



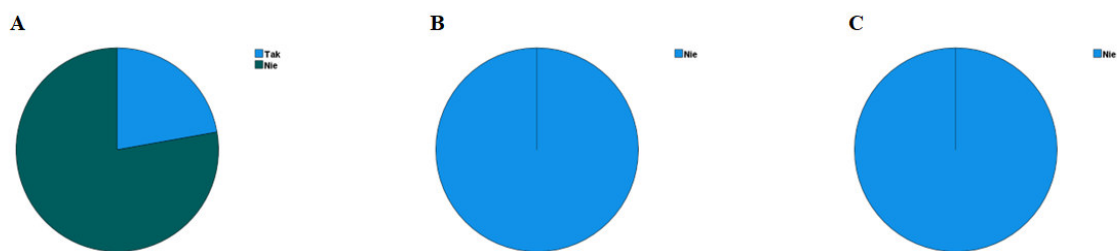
Rysunek 71. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (14,30%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 12 pacjentów (85,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 6 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,11$; $p = 0,349$). Na rysunku 72 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 72. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

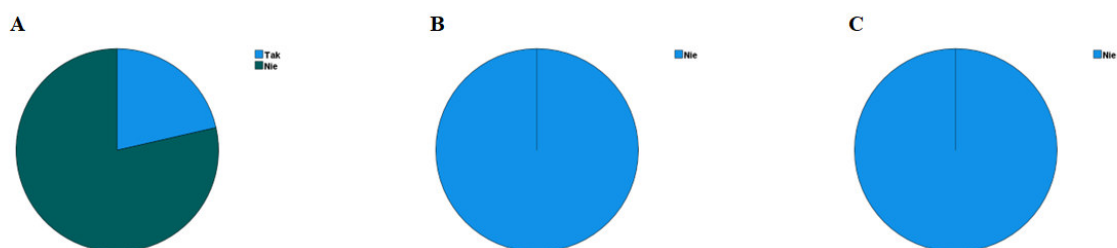
W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 2 pacjentów (22,20%) miało objawy kołatania serca, a 7 pacjentów (77,80%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,25$; $p = 0,325$). Na rysunku 73 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 73. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

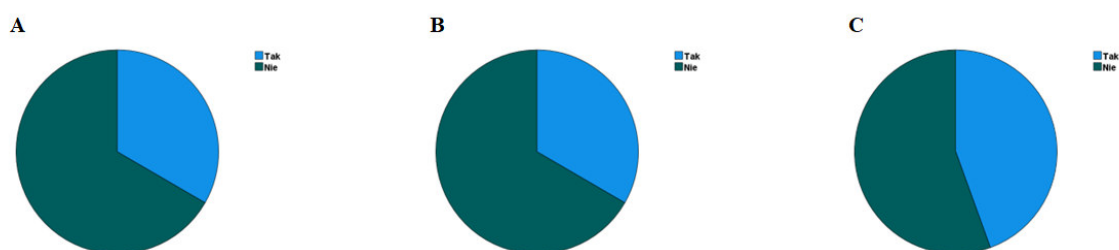
W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 14 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 3 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA 7 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności. Analiza statystyczna nie mogła zostać przeprowadzona ze względu na brak danych w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu o obecności objawów duszności.

W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG 3 pacjentów (21,40%) miało utratę wagi, a 11 pacjentów (78,60%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 3 pacjentów (100,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 998571 typu AA 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 6 pacjentów (100,00%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 3,26$; $p = 0,196$). Na rysunku 74 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



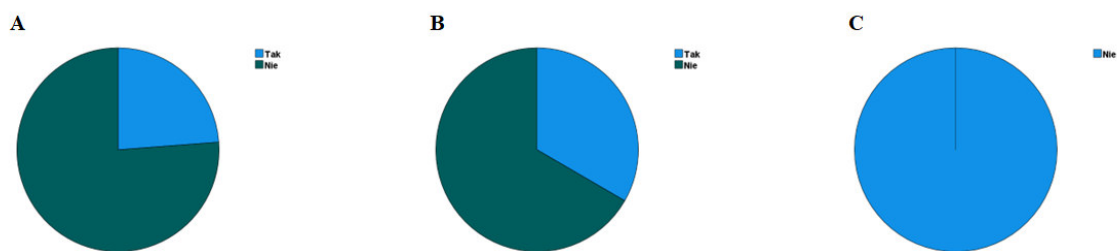
Rysunek 74. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 7 pacjentów (33,30%) miało objawy bólu brzucha, a 14 pacjentów (66,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 1 pacjent (33,30%) miał objawy bólu brzucha, a 2 pacjentów (66,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 4 pacjentów (44,40%) miało objawy bólu brzucha, a 5 pacjentów (55,60%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,34$; $p = 0,842$). Na rysunku 75 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



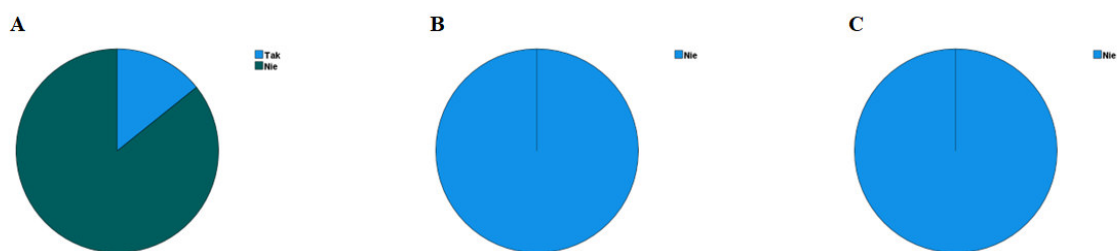
Rysunek 75. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 5 pacjentów (23,80%) miało objawy biegunki, a 16 pacjentów (76,20%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 1 pacjent (33,33%) miał objawy biegunki, a 2 pacjentów (66,67%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy biegunki, a 9 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 4,42$; $p = 0,110$). Na rysunku 76 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 76. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

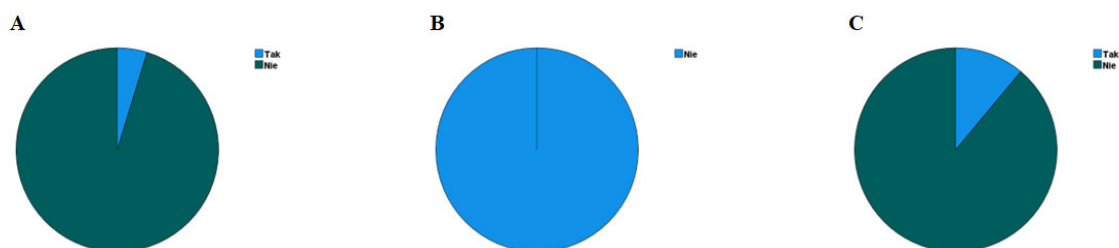
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 3 pacjentów (14,30%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 18 pacjentów (85,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 9 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,88$; $p = 0,237$). Na rysunku 77 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 77. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 1 pacjent (4,80%) miał objawy kołatania serca, a 20 pacjentów (95,20%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 1 pacjent (11,10%) miał objawy kołatania serca, a 8 pacjentów (88,90%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w

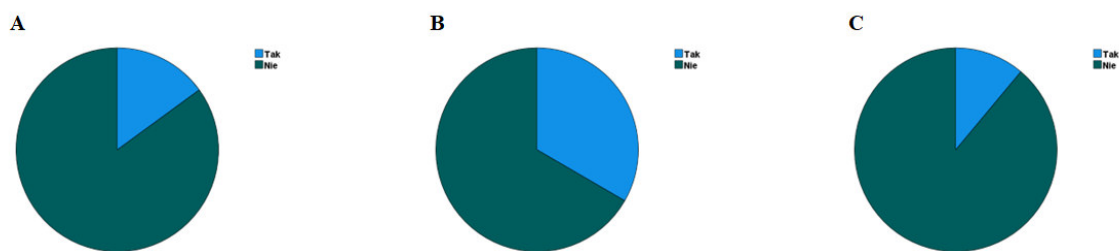
tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,77$; $p = 0,680$). Na rysunku 78 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 78. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

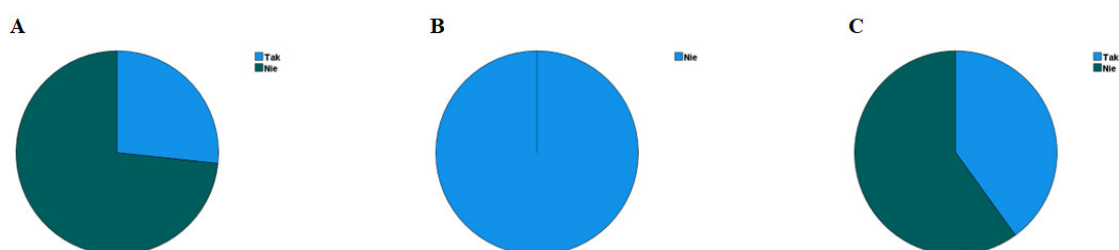
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 21 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 2 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 9 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności. Analiza statystyczna nie mogła zostać przeprowadzona ze względu na brak danych w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu o obecności objawów duszności.

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 3 pacjentów (15,00%) miało utratę wagi, a 17 pacjentów (85,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 1 pacjent (33,33%) miał utratę wagi, a 2 pacjentów (66,67%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 1 pacjent (11,10%) miał utratę wagi, a 8 pacjentów (88,90%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,73$; $p = 0,694$). Na rysunku 79 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 79. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

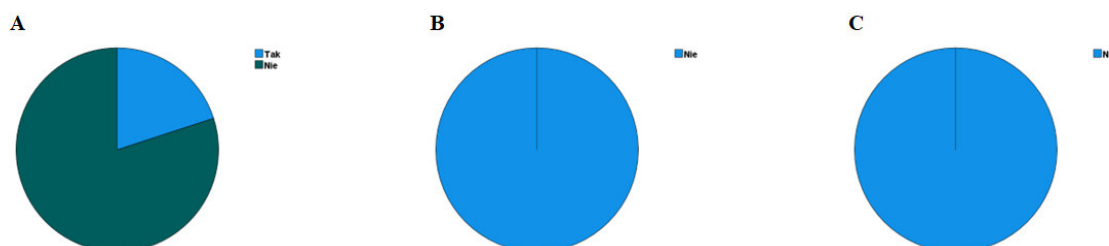
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 4 pacjentów (26,70%) miało objawy bólu brzucha, a 11 pacjentów (73,30%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy bólu brzucha, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 2 pacjentów (40,00%) miało objawy bólu brzucha, a 3 pacjentów (60,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,28$; $p = 0,321$). Na rysunku 80 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 80. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

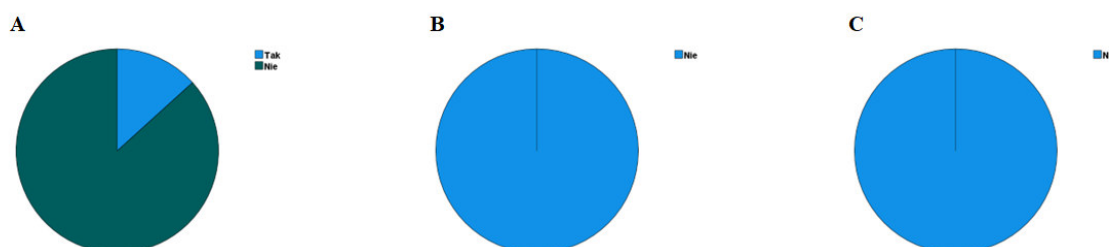
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 3 pacjentów (20,00%) miało objawy biegunki, a 12 pacjentów (80,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy biegunki, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy biegunki, a 5 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie

pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,80$; $p = 0,247$). Na rysunku 81 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



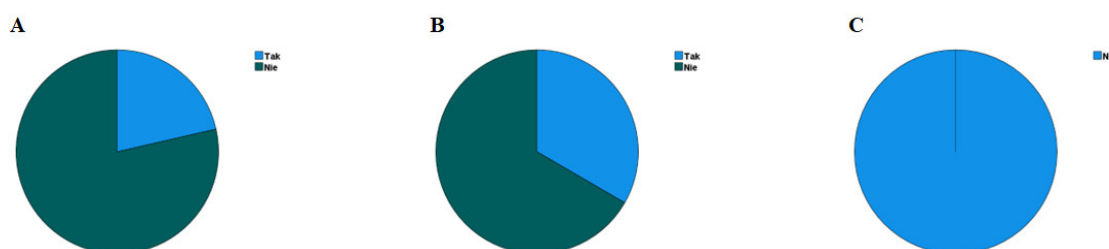
Rysunek 81. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 2 pacjentów (13,30%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 13 pacjentów (86,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 5 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,81$; $p = 0,405$). Na rysunku 82 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



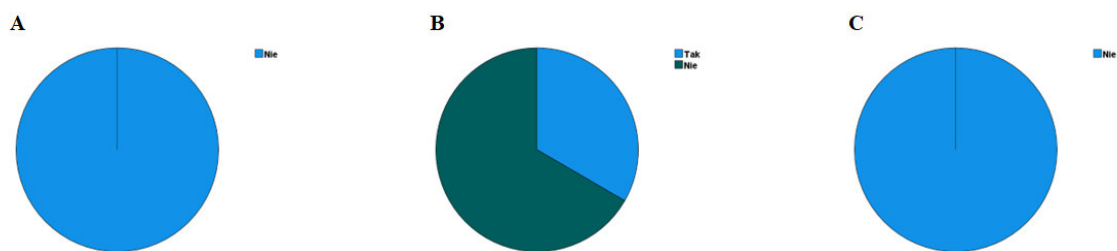
Rysunek 82. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 3 pacjentów (21,40%) miało objawy kołatania serca, a 11 pacjentów (78,60%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 1 pacjent (33,33%) miał objawy kołatania serca, a 2 pacjentów (66,67%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 5 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,45$; $p = 0,287$). Na rysunku 83 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



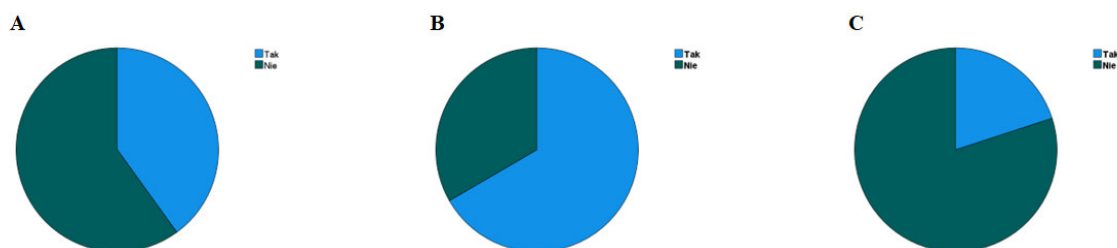
Rysunek 83. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy duszności, a 15 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 1 pacjent (33,33%) miał objawy duszności, a 2 pacjentów (66,67%) ich nie miał, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy duszności, a 5 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy duszności był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,110$). Na rysunku 84 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 84. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

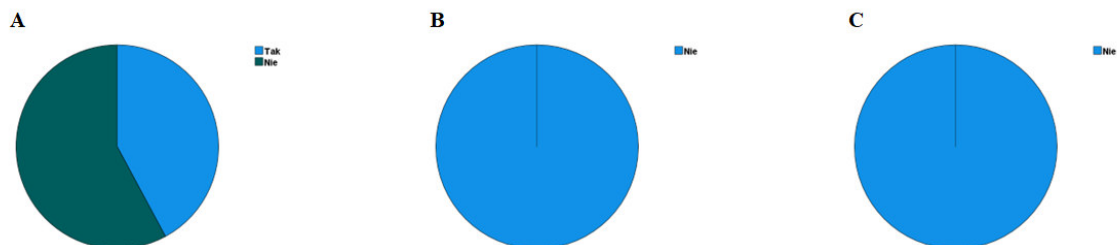
W pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 6 pacjentów (40,00%) miało utratę wagi, a 9 pacjentów (60,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 2 pacjentów (66,67%) miał utratę wagi, a 1 pacjent (33,33%) jej nie miał, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 1 pacjent (20,00%) miał utratę wagi, a 4 pacjentów (80,00%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,78$; $p = 0,412$). Na rysunku 85 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 85. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

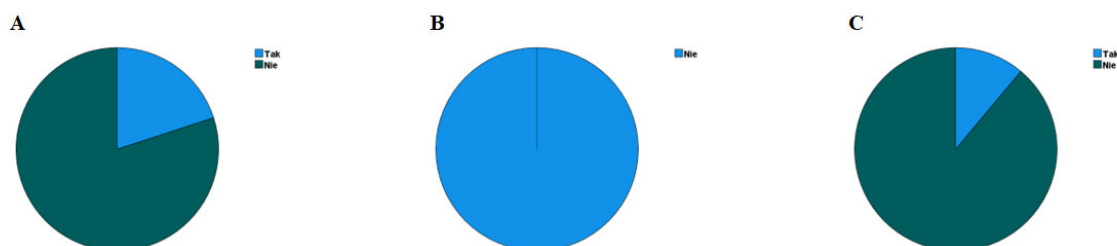
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 8 pacjentów (40,10%) miało objawy bólu brzucha, a 11 pacjentów (57,90%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy bólu brzucha, a 2 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy bólu brzucha, a 9 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 =$

3,82; $p = 0,233$). Na rysunku 86 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 86. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

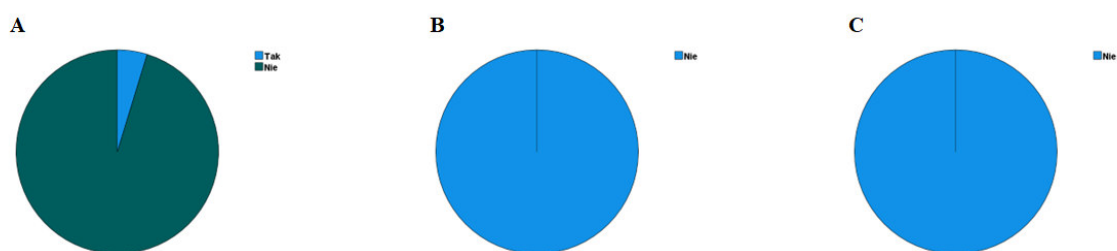
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 4 pacjentów (20,00%) miało objawy biegunki, a 16 pacjentów (80,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (00,00%) miało objawy biegunki, a 2 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 1 pacjent (11,10%) miał objawy biegunki, a 8 pacjentów (88,90%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,10$; $p = 0,578$). Na rysunku 87 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 87. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

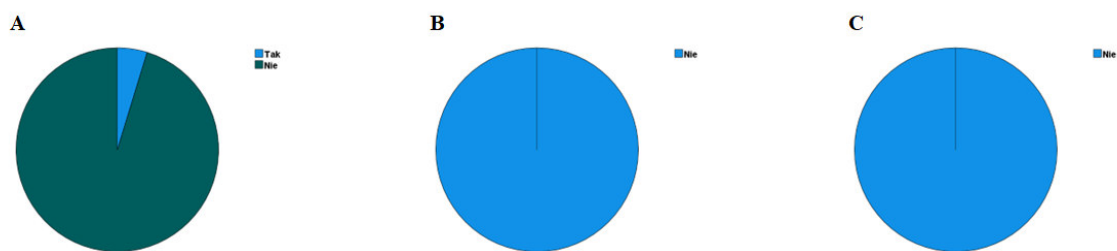
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 1 pacjent (4,80%) miał objawy zaczerwienienia twarzy, a 20 pacjentów (95,20%) ich nie miało, z

polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 9 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,92$; $p = 0,631$). Na rysunku 88 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 88. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

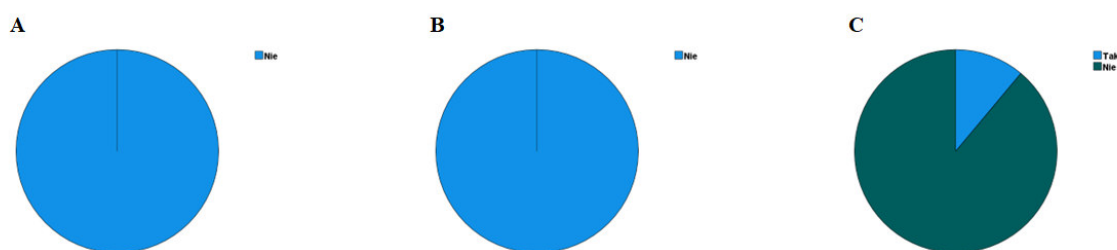
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 1 pacjent (4,80%) miał objawy kołatania serca, a 20 pacjentów (95,20%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 9 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,92$; $p = 0,631$). Na rysunku 89 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 89. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

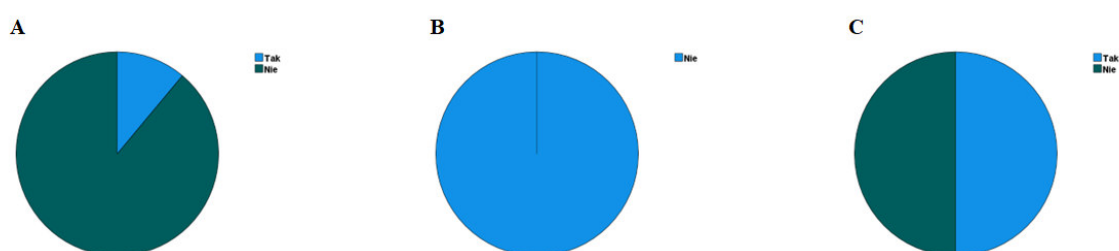
W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 21 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 2 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 9 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności. Analiza statystyczna nie mogła zostać przeprowadzona ze względu na brak danych w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu o obecności objawów duszności.

W drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 21 pacjentów (100,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 3 pacjentów (100,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 1 pacjent (11,10%) miał utratę wagi, a 8 pacjentów (88,90%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,68$; $p = 0,261$). Na rysunku 90 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



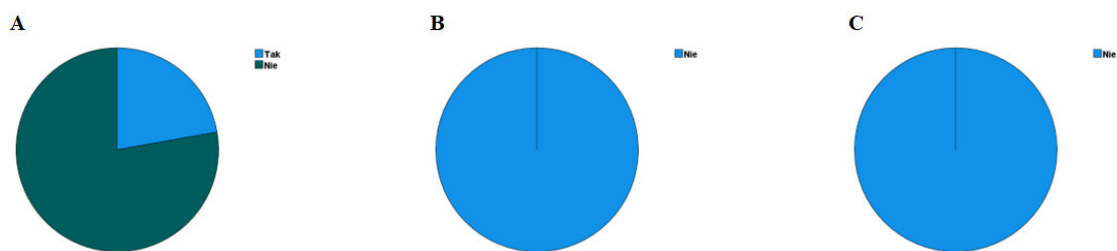
Rysunek 90. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 1 pacjent (11,10%) miał objawy bólu brzucha, a 8 pacjentów (89,90%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy bólu brzucha, a 2 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 1 pacjent (50,00%) miał objawy bólu brzucha, a 1 pacjent (50,00%) ich nie miał. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,11$; $p = 0,348$). Na rysunku 91 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



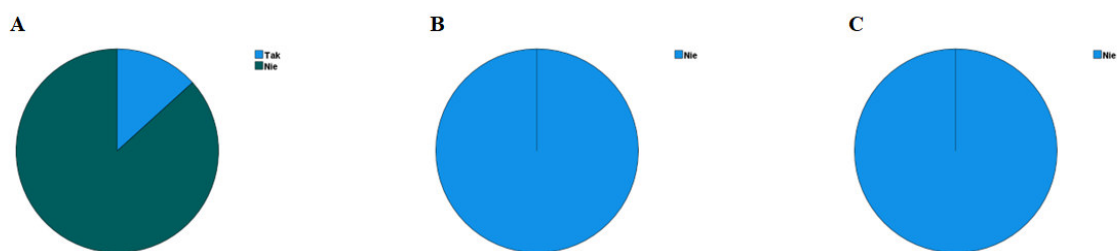
Rysunek 91. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 2 pacjentów (22,20%) miało objawy biegunki, a 7 pacjentów (77,80%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (00,00%) miało objawy biegunki, a 2 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy biegunki, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy biegunki był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,95$; $p = 0,377$). Na rysunku 92 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 92. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

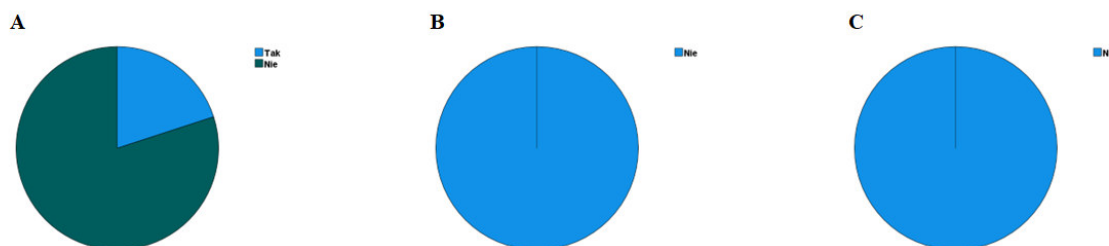
W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 2 pacjentów (13,30%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 13 pacjentów (86,70%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy zaczerwienienia twarzy, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miał objawy zaczerwienienia twarzy, a 5 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,81$; $p = 0,405$). Na rysunku 93 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 93. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 2 pacjentów (22,00%) miało objawy kołatania serca, a 8 pacjentów (80,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 2 pacjentów (100,00%) ich nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało objawy kołatania serca, a 3 pacjentów (100,00%) ich nie miało. Analiza statystyczna

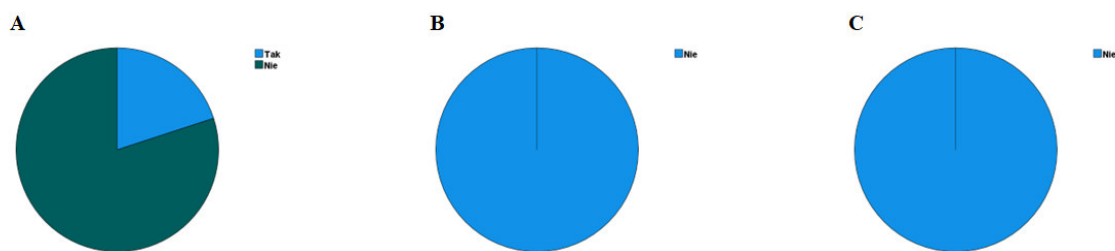
wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,78$; $p = 0,412$). Na rysunku 94 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 94. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

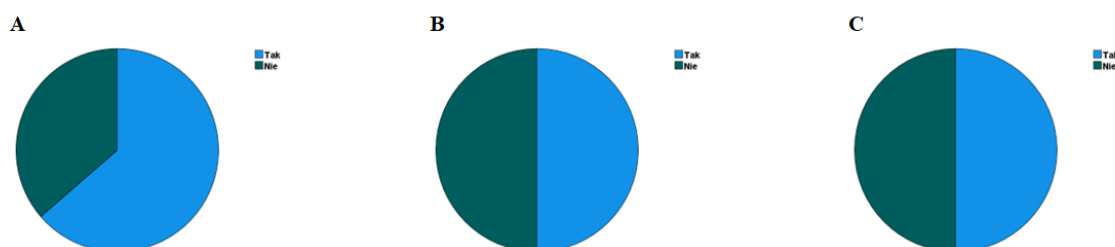
W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 15 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 3 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 6 pacjentów (100,00%) nie miało objawów duszności. Analiza statystyczna nie mogła zostać przeprowadzona ze względu na brak danych w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu o obecności objawów duszności.

W drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG 3 pacjentów (20,00%) miało utratę wagi, a 12 pacjentów (80,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 3 pacjentów (100,00%) jej nie miało, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC 0 pacjentów (0,00%) miało utratę wagi, a 5 pacjentów (100,00%) jej nie miało. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów mających i nie mających utratę wagi był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,80$; $p = 0,247$). Na rysunku 95 przedstawiono częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 95. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

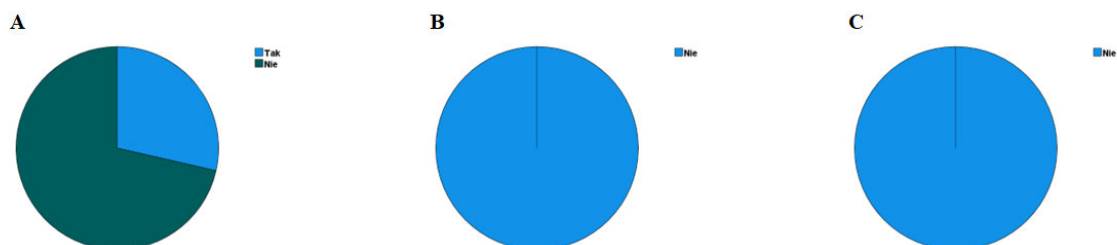
W grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG było 7 pacjentów (63,60%) z przerzutami guza oraz 4 pacjentów (36,40%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 998571 typu GG było 3 pacjentów (50,00%) z przerzutami guza oraz 3 pacjentów (50,00%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 998571 typu AA było 8 pacjentów (50,00%) z przerzutami guza oraz 8 pacjentów (50,00%) bez przerzutów guza. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,56$; $p = 0,757$). Na rysunku 96 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 96. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

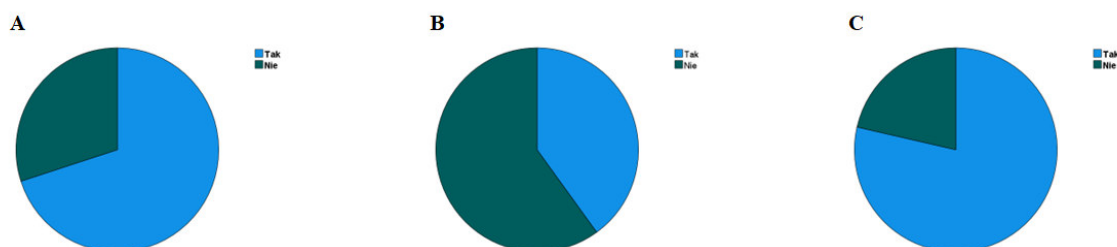
W grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG było 4 pacjentów (28,60%) z przerzutami guza oraz 10 pacjentów (71,40%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 998571 typu GG było 0 pacjentów (0,00%) z przerzutami guza oraz 3 pacjentów (100,00%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 998571 typu AA było 0 pacjentów (0,00%) z przerzutami guza oraz 6 pacjentów (100,00%) bez przerzutów guza. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez

przerzutów guza był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 4,50$; $p = 0,105$). Na rysunku 97 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



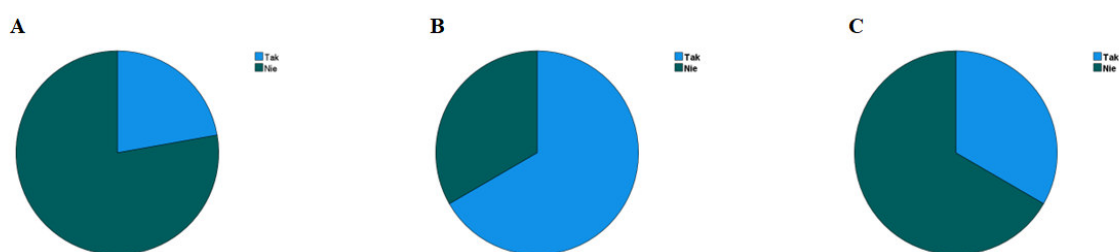
Rysunek 97. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG było 7 pacjentów (70,00%) z przerzutami guza oraz 3 pacjentów (30,00%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 998571 typu GG było 2 pacjentów (40,00%) z przerzutami guza oraz 3 pacjentów (60,00%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 998571 typu AA było 11 pacjentów (78,60%) z przerzutami guza oraz 3 pacjentów (21,40%) bez przerzutów guza po roku czasu. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza po roku czasu był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 2,43$; $p = 0,297$). Na rysunku 98 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



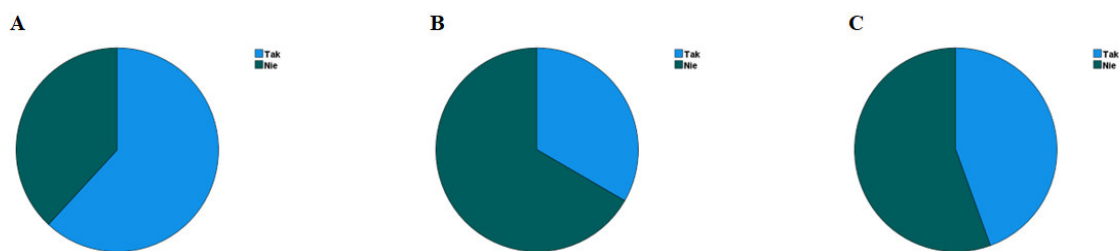
Rysunek 98. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG było 2 pacjentów (22,20%) z przerzutami guza oraz 7 pacjentów (77,80%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 998571 typu GG było 2 pacjentów (66,67%) z przerzutami guza oraz 1 pacjent (33,33%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 998571 typu AA było 2 pacjentów (33,33%) z przerzutami guza oraz 4 pacjentów (66,67%) bez przerzutów guza po roku czasu. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza po roku czasu był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,92$; $p = 0,382$). Na rysunku 99 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



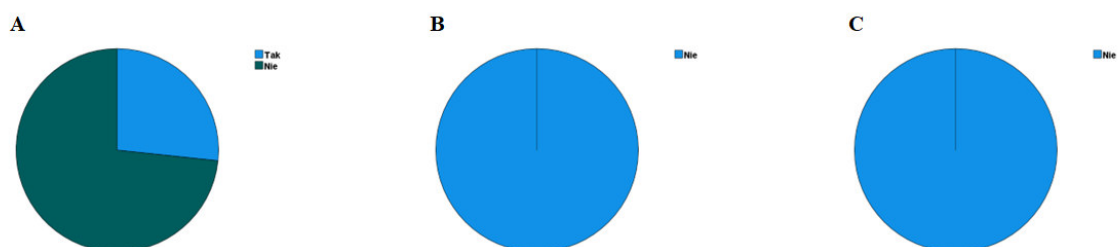
Rysunek 99. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

W grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG było 13 pacjentów (61,90%) z przerzutami guza oraz 8 pacjentów (36,40%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG był 1 pacjent (33,33%) z przerzutami guza oraz 2 pacjentów (66,67%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC było 4 pacjentów (44,40%) z przerzutami guza oraz 5 pacjentów (55,60%) bez przerzutów guza. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,38$; $p = 0,502$). Na rysunku 100 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 100. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

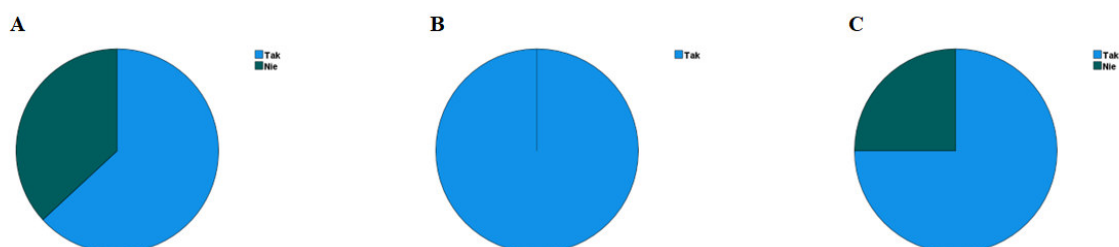
W grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG było 4 pacjentów (26,70%) z przerzutami guza oraz 11 pacjentów (73,30%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG było 0 pacjentów (0,00%) z przerzutami guza oraz 3 pacjentów (100,00%) bez przerzutów guza, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC było 0 pacjentów (0,00%) z przerzutami guza oraz 5 pacjentów (100,00%) bez przerzutów guza. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 3,86$; $p = 0,145$). Na rysunku 101 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 101. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

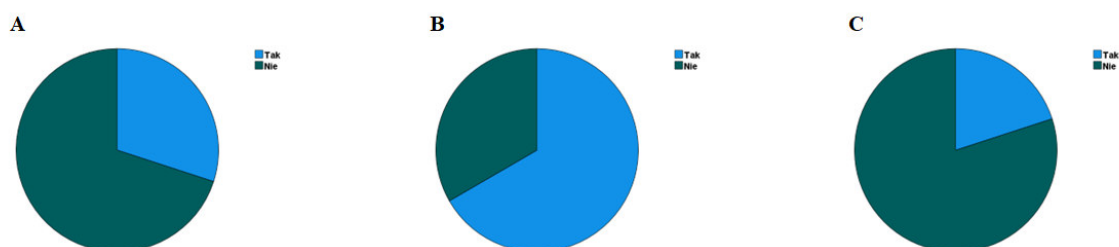
W grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG było 12 pacjentów (63,20%) z przerzutami guza oraz 7 pacjentów (36,80%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG było 2 pacjentów (100,00%) z przerzutami guza oraz 0 pacjentów (0,00%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC było 6 pacjentów (75,00%) z przerzutami guza oraz 2 pacjentów (25,00%) bez przerzutów guza po roku czasu. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego

polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza po roku czasu był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,92$; $p = 0,383$). Na rysunku 102 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 102. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

W grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG było 3 pacjentów (30,00%) z przerzutami guza oraz 7 pacjentów (70,00%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 1466113 typu GG było 2 pacjentów (66,67%) z przerzutami guza oraz 1 pacjent (33,33%) bez przerzutów guza po roku czasu, z polimorfizmem rs 1466113 typu CC był 1 pacjent (20,00%) z przerzutami guza oraz 4 pacjentów (80,00%) bez przerzutów guza po roku czasu. Analiza statystyczna wykazała, że w tej grupie pacjentów w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu odsetek pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 1,87$; $p = 0,392$). Na rysunku 103 przedstawiono częstości pacjentów z przerzutami i bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów nieleczonych w zależności od rodzaju badanego polimorfizmu.



Rysunek 103. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Analiza statystyczna pokazała, że w grupie pacjentów leczonych nie było istotnych korelacji między wielkością guza a poziomem chromograniny ($p > 0,05$), gastryny ($p > 0,05$) oraz kwasu 5HIAA ($p > 0,05$) w pierwszym badaniu a także wielkością guza a poziomem chromograniny ($p > 0,05$), gastryny ($p > 0,05$) oraz kwasu 5HIAA ($p > 0,05$) w drugim badaniu. Wyniki w postaci współczynników korelacji przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Istotność korelacji między wielkością guza a poziomem chromograniny, gastryny oraz kwasu 5HIAA w pierwszym i drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Zmienne	Chromogranina w badaniu 1		Chromogranina w badaniu 2	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wielkość guza	0,08	0,701	-0,04	0,861
	Gastryna w badaniu 1		Gastryna w badaniu 2	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wielkość guza	-0,05	0,854	-0,22	0,495
	Kwas 5HIAA w badaniu 1		Kwas 5HIAA w badaniu 2	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wielkość guza	0,22	0,258	-0,13	0,501

r – Współczynnik korelacji *r* Pearsona. *p* – poziom istotności.

Analiza statystyczna pokazała, że w grupie pacjentów nieleczonych nie było istotnych korelacji między wielkością guza, a poziomem chromograniny ($p > 0,05$) oraz kwasu 5HIAA ($p > 0,05$) w pierwszym badaniu. Była natomiast istotna umiarkowana dodatnia korelacja między wielkością guza, a poziomem gastryny ($p < 0,05$) w pierwszym badaniu. Nie było z kolei istotnej korelacji między wielkością guza, a poziomem gastryny ($p > 0,05$) w drugim badaniu. Wystąpiły natomiast istotne silne dodatnie korelacje między wielkością guza, a poziomem chromograniny ($p < 0,01$) oraz kwasu 5HIAA ($p < 0,001$) w drugim badaniu. Wyniki w postaci współczynników korelacji przedstawiono w tabeli 6.

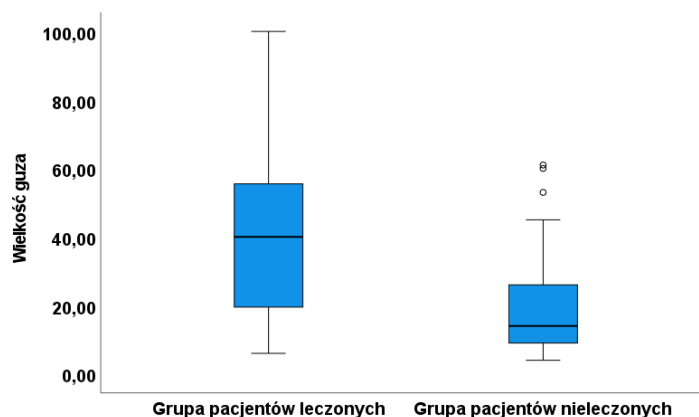
Tabela 6. Istotność korelacji między wielkością guza a poziomem chromograniny, gastryny oraz kwasu 5HIAA w pierwszym i drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Zmienne	Chromogranina w badaniu 1		Chromogranina w badaniu 2	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wielkość guza	0,22	0,159	0,56	0,002
	Gastryna w badaniu 1		Gastryna w badaniu 2	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wielkość guza	0,45	0,016	-0,18	0,568
	Kwas 5HIAA w badaniu 1		Kwas 5HIAA w badaniu 2	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Wielkość guza	0,18	0,291	0,65	0,000

r – Współczynnik korelacji *r* Pearsona. *p* – poziom istotności.

Ponadto, analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentów leczonych ($t = 0,65$; $p = 0,527$) oraz w grupie pacjentów nieleczonych ($t = 0,26$; $p = 0,800$) nie było istotnej różnicy w zakresie wielkości guza między dwoma poziomami zaawansowania guza (G1 oraz G2).

Wykazano z kolei, że wielkość guza była istotnie większa w grupie pacjentów leczonych niż w grupie pacjentów nieleczonych ($t = 4,60$; $p < 0,001$; $d = 1,04$). Wyniki w postaci średnich i odchyłeń standardowych przedstawiono na rysunku 104.



Rysunek 104. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie wielkości guza w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych.

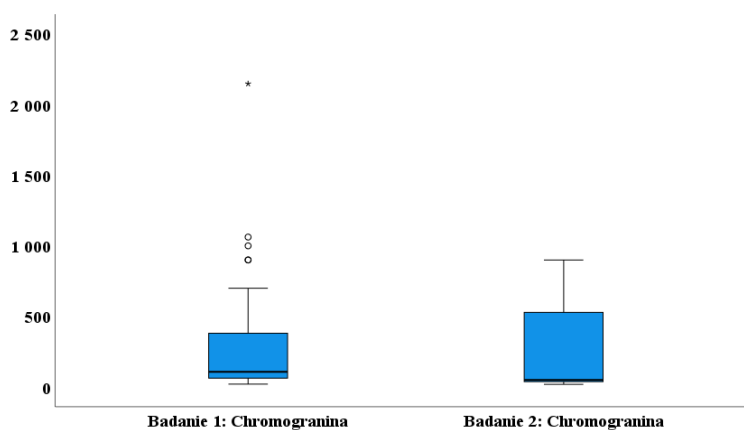
4. Analiza skuteczności leczenia analogami somatostatyny w grupie pacjentów z guzami

Analiza statystyczna pokazała, że w grupie pacjentów leczonych w drugim badaniu w porównaniu z pierwszym badaniem nie było istotnych różnic w zakresie chromograniny ($p > 0,05$), gastryny ($p > 0,05$) oraz kwasu 5HIAA ($p > 0,05$). Wyniki w postaci średnich i odchyłeń standardowych przedstawiono na rysunkach od 105 do 107 oraz w tabeli 7 (wraz z testami istotności oraz wielkością efektu różnic międzygrupowych).

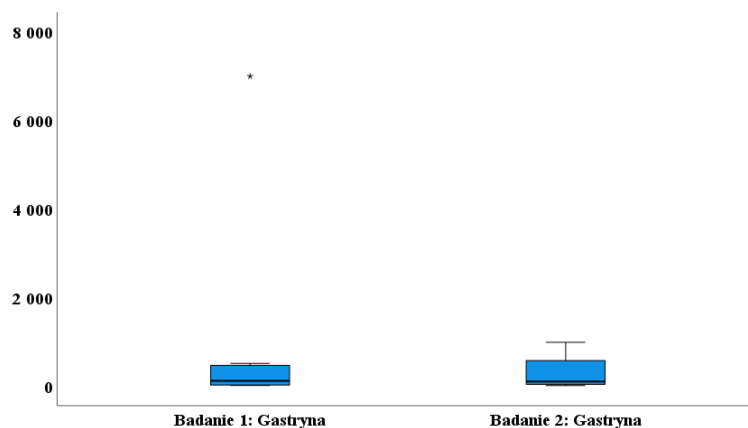
Tabela 7. Istotność różnic między pierwszym badaniem oraz drugim badaniem w zakresie skuteczności leczenia w grupie pacjentów leczonych.

Zmienna	Badanie 1 <i>M (SD)</i>	Badanie 2 <i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Chromogranina	342,41 (488,42)	281,87 (359,49)	0,76	0,454	0,15
Gastryna	1028,44 (2421,12)	303,24 (364,96)	0,95	0,372	0,34
Kwas 5HIAA	12,70 (7,47)	11,25 (8,58)	0,93	0,359	0,18

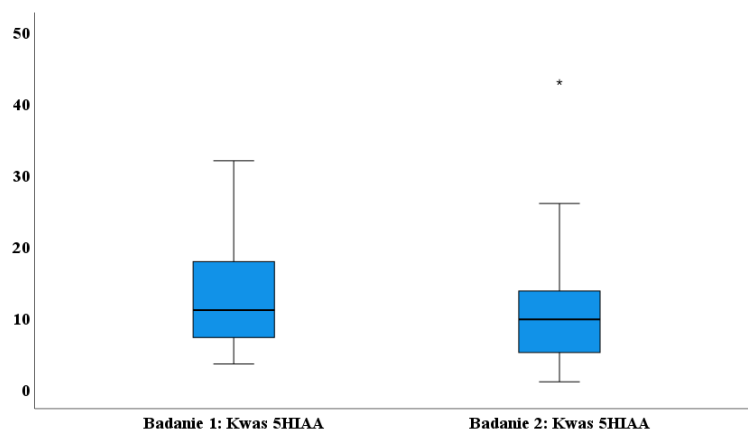
t – test *t*-Studenta. *p* – poziom istotności. *d* – wielkość efektu różnicy międzygrupowej *d* Cohena.



Rysunek 105. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu chromograniny w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



Rysunek 106. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu gastryny w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.



Rysunek 107. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kwasu 5HIAA w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Ponadto, analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentów leczonych częstość pacjentów mająca cukrzycę ($\chi^2 = 9,09$; $p = 0,001$) oraz częstość mająca przerzuty ($\chi^2 = 7,11$; $p = 0,004$), w drugim badaniu w stosunku do pierwszego badania wzrosła istotnie statystycznie.

VI. DYSKUSJA

Guzy neuroendokrynne trzustki (PanNEN) to klinicznie rzadka i heterogenna grupa nowotworów o szerokim potencjale złośliwości, które stanowią od 3% do 5% wszystkich nowotworów złośliwych trzustki. Według ostatnich badań, szacowana częstość ich występowania znacząco wzrosła (2-3 krotnie) w ostatnich dwóch dekadach, co może być związane z lepszą podstępnością do badań hormonalnych jak i obrazowych, a także może wynikać z postępów w diagnostyce histopatologicznej. Częstość ich występowania jest jeszcze wyższa w badaniach autopsyjnych i waha się od 0,8% do 10%, co pozwala stwierdzić, że guzy te często pozostają niezdiagnozowane w czasie życia osobniczego (36). Powyższą hipotezę potwierdza najnowsza publikacja z 2022 roku autorstwa Sonbola, który na podstawie bazy SEER ocenił wzorce przeżycia i zachorowalności na guzy neuroendokrynne trzustki w ciągu ostatnich dwóch dekad. Na podstawie rejestru SEER 18 odnaleziono 8944 pacjentów z rozpoznaniem w latach 2000-2016 PanNENs. Przy pomocy SEER*Stat 8.3.5 obliczono współczynnik zachorowalności i stwierdzono, że roczne współczynniki zachorowalności wzrosły z 0,27 do 1,00 na 100 000. Dane te tłumaczą zwiększoną rozpoznawalność PanNENs w latach 2012-2016. Dodatkowo z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera oszacowano całkowite przeżycie (overall survival, OS). Mediana OS wynosiła 68 miesięcy (95% CI). Całkowite 5-letnie przeżycie w zlokalizowanym guzie wynosiło 83%, w zaawansowanym miejscowo guzie 67%, a u pacjentów z obecnością przerzutów 28%. Zaobserwowano znaczną poprawę całkowitego przeżycia u pacjentów, u których choroba została zdiagnozowana w latach 2009-2016 (mediana OS 85 miesięcy) w porównaniu z pacjentami zdiagnozowanymi w latach 2000-2008 (mediana OS 46 miesięcy) (HR 0,66; 95% CI [0,62; 0,70]). Analiza ta pokazuje, że stały wzrost rozpoznawania PanNENs w ostatnich latach, coraz częściej na wcześniejszym etapie choroby wpływa na wydłużenie czasu przeżycia (75).

Guzy neuroendokrynne trzustki od wielu lat stanowią wyzwanie do klinicystów i badaczy. Ich obraz kliniczny jest różnorodny, w zależności od wielkości guza i czynności hormonalnej i wydzielania danego hormonu. Mogą występować sporadycznie, bądź dziedzicznie, aczkolwiek niewiele jest informacji dotyczącej ich patologii molekularnej, zwłaszcza postaci sporadycznych. Guzy neuroendokrynne trzustki charakteryzują się dość powolnym wzrostem, a większość zmian ma charakter łagodny. Na podstawie dostępnych badań klinicznych wydaje się, że chromogranina A jest najbardziej przydatnym markerem w surowicy do diagnozowania i monitorowania choroby

(76). Nowe biomarkery, takie jak NETest i mikroRNA, stanowią przyszłość w diagnozowaniu i monitorowaniu guzów neuroendokrynych. W związku z tym, obecnie dostępne biomarkery surowicy są niewystarczające do postawienia diagnozy, ale akceptowalne w ocenie rokowania i odpowiedzi na leczenie podczas obserwacji PanNEN. Podstawową opcją terapeutyczną, która pozwala na wyleczenie jest resekcja chirurgiczna. Dotychczas udowodniono, że chirurgiczne usunięcie ogniska jest skuteczne w zwalczaniu choroby. W leczeniu farmakologicznym terapię pierwszego rzutu stanowią analogi somatostatyny, u pacjentów ze wzmożoną ekspresją receptorów somatostatynowych wykazaną w badaniu scyntygraficznym. Ważnym postępowaniem w leczeniu zaawansowanych PanNEN okazała się terapia molekularna, z zastosowaniem ewerolimusu bądź sunitynibu. Duży postęp osiągnięto łącząc terapię systemową z leczeniem kontroli miejscowej. Optymalny czas lokalnej interwencji kontrolnej, planowanie terapii sekwencyjnych i wdrożenie opieki multidyscyplinarnej pozostaje w opracowaniu (11).

Na podstawie danych z bazy Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Yang przeprowadził populacyjną analizę porównawczą nowotworów neuroendokrynych trzustki. Zidentyfikowano pacjentów z rozpoznanymi w latach 1998-2018 guzami neuroendokrynymi trzustki zarówno czynnymi, jak i nieczynnymi hormonalnie. W badaniu przeanalizowano cechy demograficzne, kliniczno-patologiczne pacjentów oraz wyniki przeżycia. W celu identyfikacji czynników związanych z diagnozą NF-PanNEN (non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms) w porównaniu z F-PanNEN (functional pancreatic neuroendocrine neoplasms) wykorzystano analizę regresji logistycznej. Natomiast analiza regresji Coxa posłużyła do określenia zmiennych prognostycznych dla całkowitego przeżycia (OS) u wszystkich pacjentów z PanNEN. Do badania zrekrutowano 2347 pacjentów, wśród których 1181 osób miało zdiagnozowane F-PanNENs, a 1206 osób NF-PanNENs. W podsumowaniu stwierdzono, że NF-PanNENs były guzami słabo zróżnicowanymi, częściej zlokalizowanymi w obrębie głowy trzustki, większymi oraz częściej dawały przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby w porównaniu do F-PanNENs. W związku z tym pacjenci z F-PanNEN osiągnęli lepszy wynik przeżycia niż pacjenci z NF-PanNEN. Wyższy stopień zaawansowania guza, gorsze zróżnicowanie i większy rozmiar guza były niezależnie skorelowane z rozpoznaniem NF-PanNEN. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że wiek, płeć, rok rozpoznania, stan cywilny, stopień zaawansowania guza, wielkość, stopień zaawansowania, liczba i leczenie chirurgiczne były niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla OS wszystkich pacjentów z PanNEN (77).

1. Objawy kliniczne

Guzy neuroendokrynne trzustki mogą powodować różnorodne objawy kliniczne. Ich charakterystyka bardzo często wynika z aktywności hormonalnej, aczkolwiek znaczna część z nich nie produkuje wystarczającej ilości hormonów i/lub amin biogennych, aby dawać objawy kliniczne. Nadmierna produkcja danych hormonów peptydowych czy amin biogennych powoduje wystąpienie charakterystycznych objawów. Wśród najczęstszych wspólnych objawów dla PanNENS wymienia się bóle brzucha, biegunki, kołatania serca, napadową duszność czy spadek masy ciała. Pośród czynnych hormonalnie guzów neuroendokrynnych trzustki najczęściej wymienia się guzy typu gastrinoma oraz insulinoma. Do rzadszych PanNENS czynnych hormonalnie zalicza się guzy: VIPoma, somatostatinoma, GRHoma, ACTHoma, PanNEN powodujące zespół rakowiaka lub hiperkalcemię (PTHrp-oma) (78).

Gastrinoma to guz, który przeważnie zlokalizowany jest w dwunastnicy lub trzustce, a jego aktywność hormonalna związana z hipersekrecją gastryny objawia się zespołem Zollingera-Ellisona (ZES, Zollinger–Ellison syndrome). W wyniku nadmiernego wydzielania soku żołądkowego, ZES prowadzi do ciężkiej, nawracającej choroby wrzodowej (78). Najczęstszym wczesnym objawem są bóle brzucha, później może pojawić się biegunka. Natomiast insulinoma to nowotwór neuroendokrynny trzustki, wydzielający insulinę i charakteryzujący się objawami wynikającymi z hipoglikemii. Początkowo dominują objawy wynikające z pobudzenia układu współczulnego (kołatanie serca, wzmożona potliwość, uczucie głodu), a następnie dołączają się objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (bóle głowy, splatanie, zaburzenia widzenia i zaburzenia świadomości).

W przeprowadzonym badaniu własnym oceniano powyższe objawy kliniczne. Nie stwierdzono statystycznych różnic dotyczących zgłaszanych przez pacjentów objawów w momencie rozpoznania w grupie pacjentów zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do leczenia analogiem. Najczęściej zgłaszanym objawem w obu grupach były dolegliwości bólowe jamy brzusznej, najmniej osób podawało skargi na występowanie napadowej duszności. Także po roku leczenia analogiem somatostatyny nie zaobserwowano istotnej różnicy w występowaniu objawów klinicznych w obu grupach, poza mniejszą ilością pacjentów w grupie nieleczonej SSA, która zgłaszała spadek masy ciała. Fakt ten może wynikać, iż w badaniu oceniano jedynie występowanie danych objawów,

natomiast nie oceniano stopnia ich nasilenia. Być może przy bardziej wnikliwej analizie i ocenie stopnia nasilenia objawów, te różnice i ich redukcja byłaby istotna. Także niewielka grupa pacjentów z rozpoznanymi czynnymi hormonalnie PanNEN, nie wpłynęła istotnie na wyniki statystyczne. W badaniu własnym dominowały małe zmiany ogniskowe w trzustce prowadzące do niewielkiego nasilenia objawów klinicznych. W dostępnym piśmiennictwie są badania, które mówią o zmniejszeniu objawów klinicznych pod wpływem leczenia analogów somatostatyny (49,58).

W pracy przeprowadzonej przez Vezzosi i wsp. zbadano 17 pacjentów z rozpoznanym insulinoma oceniając skuteczność redukcji hipoglikemii po zastosowaniu oktreotydu. Podczas badania oceniano stężenie glukozy, insuliny i c-peptydu po podaniu 100ug oktreotydu. U każdego pacjenta wykonywano scyntygrafię receptorową (octreoscan) oraz wykonano barwienia immunohistochemiczne guza z oceną anty-sst2A i anty-sst5. Stwierdzono, iż zastosowanie oktreotydu było skuteczne w leczeniu hipoglikemii u 10 pacjentów, natomiast w scyntygrafii receptorowej tylko u 4 pacjentów badanie potwierdziło obecność insulinoma. Receptor sst2A wykryto u 7 pacjentów, a receptor sst5 aż u 15 pacjentów. Stwierdzono, że leczenie oktreotydem przynosi korzyści w leczeniu hipoglikemii u 7 pacjentów z insulinoma, który wykazuje ekspresję receptora sst2A oraz u 3 pacjentów z niewykrywalnym receptorem sst2A i wykrywalnym sst5. Badanie te wskazują na skuteczność leczenia hipoglikemii oktreotydem u ponad 50% pacjentów z insulinoma. Ponadto dodatkowo barwienie immunohistochemiczne receptora anty-sst2 wiąże się ze skutecznością leczenia oktreotydem, ale nie uwzględnia wszystkich przypadków odpowiedzi na oktreotydy (79).

W przeglądzie piśmiennictwa dokonanym przez Tomassetti oceniono skuteczność leczenia gastrinoma. Jak dotychczas udowodniono, że somatostatyna i jej analogi redukują wydzielanie soku żołądkowego i gastryny u pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona. W badaniu przeprowadzonym w 1993r. Rusniewsky zaobserwował spadek stężenia gastryny o 87% u pacjentów z ZES, którzy leczeni byli oktreotydem przez 9-12 miesięcy (80).

W 2006r. Modlin i in przeanalizowali 11 badań z lanreotydem i oktreotydem, ich wyniki były porównywalne. Uzyskano zmniejszenie biegunki w 75% i uderzeń gorąca w 80% przypadków (81). Podobne wyniki badań uzyskano w wieloośrodkowym badaniu, w którym badano 33 pacjentów z zespołem rakowiaka. Połowa pacjentów leczona była codziennie przez miesiąc oktreotydem, a następnie lanreotydem co 10 dni przez 1 miesiąc. Druga grupa pacjentów rozpoczynała od leczenia lanreotydem, a następnie oktreotydem. W obu grupach uzyskano

redukcję zgłaszanych wcześniej przez pacjentów objawów, aczkolwiek schemat leczenia lanreotydem był bardziej preferowany przez pacjenta (82).

W badaniu ELECT podzielono losowo 150 pacjentów z rozpoznanyim zespołem rakowiaka. Połowa grupy otrzymywała lanreotyd depot (120 mg), druga połowa placebo co 4 tygodnie, z dostępem do oktreotydu jako leku ratunkowego. W obu grupach uzyskano zmniejszenie biegunki i uderzeń gorąca odpowiednio o 76% i 73%. Stwierdzono, że lanreotyd jest skuteczny w kontrolowaniu objawów u pacjentów z zespołem rakowiaka (83). W międzynarodowym, otwartym badaniu SymNET przebadano 340 pacjentów, u których wystąpiła biegunka związana z zespołem rakowiaka. Pacjenci otrzymywali lanreotyd ATG (120 mg/miesiąc) przez ponad 3 miesiące. Wyniki badań wykazały, że odpowiednio 76% i 73% pacjentów było zadowolonych z opanowania biegunki i uderzeń gorąca (65,84).

W najnowszej metaanalizie z 2023r. Alexandraki i in. przeprowadzili systematyczny przegląd literatury elektronicznej w PubMed, Cochrane i Scopus. Do analizy wykorzystano wszystkie badania kliniczne, które prezentowały dane dotyczące skuteczności analogów somatostatyny w redukcji objawów. Zebrano 17 badań, na podstawie których oszacowano, że częściowa (PR, partial response) lub całkowita odpowiedź (CR, complete response) po zastosowaniu długodziałających SSA u pacjentów z biegunką w przebiegu zespołu rakowiaka (CS, carcinoid syndrome) wyniosła 0,67 (95% przedział ufności (CI): 0,52–0,79, I²= 83%). Analizy podgrup określonych lekami nie dostarczyły dowodów na zróżnicowaną odpowiedź. Jeśli chodzi o uderzenia gorąca, łączny odsetek pacjentów z PR/CR oszacowano na 0,68 (95% CI: 0,52–0,81, I² = 86%). Podobnie, nie udokumentowano żadnych dowodów na znaczącą zróżnicowaną odpowiedź w kontroli zaczerwienienia skóry twarzy. Autorzy artykułu wywnioskowali, że ogólna redukcja objawów zespołu rakowiaka związanych z leczeniem SSA zmniejszyła się o 67–68%. Stwierdzono znaczną heterogeniczność odpowiedzi na leczenie, prawdopodobnie ujawniającą różnice w przebiegu choroby, stosowanym leczeniu i definiowaniu wyniku (85).

W pracy Meyer i wsp. przedstawiono wyniki badań IV fazy CALM-NET (86). Celem badania było określenie czy obecność krążących komórek nowotworowych (CTC, Circulating Tumor Cells) stwierdzona na wstępie badania wpływała na zachowanie się objawów u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi jelita środkowego (NEN) leczonych lanreotydem (LAN). Do badania zakwalifikowano 50 pacjentów z czynnym hormonalnie dobrze/średnio zróżnicowanym (Ki-67 <20%) NET jelita środkowego, którzy leczeni byli LAN w dawce 120 mg/28 dni przez 1 rok. Krążące

komórki nowotworowe były obecne we krwi, jeśli ich liczba była >0 . Pierwszorzędowym punktem końcowym była wartość kliniczna wyjściowych CTC do przewidywania odpowiedzi objawowej (zmniejszenie częstości występowania biegunki lub uderzeń gorąca o $\geq 50\%$ lub nasilenie ≥ 1). W przytoczonym badaniu ponad 85% pacjentów uzyskała odpowiedź objawową ($\geq 50\%$ zmniejszenie liczby codziennych epizodów biegunki i/lub uderzeń gorąca i/lub zmniejszenie nasilenia zaczerwienienia o co najmniej jeden poziom) po włączeniu leczenia lanreotydem. Nie wykazano statystycznej różnicy w odsetku odpowiedzi objawowej między pacjentami z wyjściową CTC i bez niej. Na podstawie przeprowadzonego badania, wysunięto wniosek, że działanie lanreotydu prowadzące do zmniejszenia wydzielania serotoniny, a co za tym idzie zmniejszenia objawów klinicznych (biegunki, uderzenia gorąca) nie są najprawdopodobniej związane z poziomem CTC przed leczeniem. U około połowy pacjentów stwierdzono obecność CTC na początku badania. Także obecność CTC korelowała ze stadium choroby w momencie włączenia do badania. Około 2/3 pacjentów miało stabilizację choroby po 1 roku, aczkolwiek nie wykazano istotnej zależności pomiędzy obecnością CTC na początku badania a PFS (czas wolny od progresji, progression-free survival) u osób otrzymujących leczenie lanreotydem. Dodatkowo przeanalizowano wpływ leczenia lanreotydem na markery w hormonalnie czynnych guzach neuroendokrynnych jelita środkowego. Zaobserwowano trwałą redukcję markerów. Żaden z ocenianych markerów nie korelował z obecnością CTC na początku badania ani przez cały okres badania. Ponadto w badaniu potwierdzono, że stężenia 5-HIAA w osoczu korelują z 24-godzinną dobową zbiórką moczu na kwas 5-HIAA. Autorzy podkreślili, że wyniki badań sugerują, że oznaczenia stężenia 5-HIAA w osoczu może stanowić alternatywę dla dobowej zbiórki moczu (87). Stężenie 5-HIAA w osoczu również korelowało z CgA i NKA. Badanie to pokazało, że zastosowanie krążących transkryptów NET (NETest) daje możliwość określenia stabilizacji i postępu choroby w odpowiedzi na leczenie SSA (86).

2. Skuteczność leczenia analogami somatostatyny

Od wielu lat analogi somatostatyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Jako syntetyczne analogi ludzkiej somatostatyny wykazują wielokierunkowe działanie. Hamują wydzielanie hormonu

wzrostu (GH), prolaktyny (PRL), tyreotropiny (TSH), cholecystokininy (CCK), peptydu hamującego żołądek (GIP), gastryny, motyliny, neurotensyny, sekretyny, glukagonu, insuliny i polipeptydu trzustkowego (PP). Innym jej działaniem jest hamowanie wydzielania kwasu solnego, pepsynogenu. Ponadto działają hamująco na wydzielanie enzymów trzustkowych i żółci w wątrobie. Supresyjnie wpływają na wchłanianie glukozy, tłuszczów i aminokwasów. Poprzez opóźnianie późnej fazy opróżniania żołądka, osłabiające działają na skurcze pęcherzyka żółciowego i wydłużenie pasażu w jelicie cienkim biorą udział w modulacji motoryki przewodu pokarmowego. Ale ich działanie polega także na przyspieszeniu wczesnego opróżniania żołądka i skracaniu odstępu między migrującymi kompleksami motorycznymi. SST i jej analogi zmniejszą ciśnienie wrotne i wykazują efekt antydiuretyczny. W ośrodkowym układzie nerwowym modulują jego czynność na poziomie procesów poznawczych i lokomocyjnych (77). Poprzez odwrócenie wpływu sygnałów mitogennych przez naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) wykazują efekt antyproliferacyjny co ma istotne znaczenie z punktu widzenia leczenia onkologicznego (65,88). Działanie to pozwala na redukcję masy guza, spowolnienie progresji i wydłużenie czasu przeżycia.

Początkowo analogi somatostatyny stosowane były do leczenia objawowego w guzach GEP-NEN czynnych hormonalnie, pomimo przeprowadzonych badań zarówno retrospektywnych jak i prospektywnych, wprawdzie na niewielkich grupach osób, które wykazały także antyproliferacyjne działanie analogów somatostatyny. Pionierskim badaniem, które potwierdziło antyproliferacyjne działanie SST było badanie PROMID. Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie ślepe. W badaniu brało udział 84 chorych z rozsianym dobrze zróżnicowanym NEN wywodzącym się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym punkcie wyjścia, o prawdopodobnym punkcie wyjścia ze środkowej części prajelita. Pacjenci otrzymywali oktreotyd LAR 30mg co 4 tygodnie. Mediana czasu do progresji (TTP, time to progression) wyniosła 14,3 miesiąca w porównaniu z 6 miesiącami w grupie przyjmującej placebo. Po 6 miesiącach leczenia stabilizacja choroby była obserwowana u 67% pacjentów w grupie otrzymującej oktreotyd LAR i u 37% pacjentów z grupy placebo. Ponadto zauważono, iż w trakcie leczenia oktreotydem zmniejszyło się o 66% względne ryzyko progresji guza oraz efekt antyproliferacyjny występował niezależnie od czynności hormonalnej guza. Pośród działań niepożądanych najczęściej odnotowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (głównie o niewielkim nasileniu bóle brzucha i biegunka), kamica żółciowa oraz występowały reakcje miejscowe (zaczerwienienie, ból, stwardzenie w miejscu podania). W grupie pacjentów leczonych wystąpiło 7 zgonów, natomiast w

grupie placebo 9 zgonów, różnica nie była istotna statystycznie. W badaniu tym wykazano, iż u pacjentów którzy poddani byli wcześniej resekcji zmiany pierwotnej, oraz u tych których objętość przerzutów w wątrobie wynosiła <10% zajęcia narządu, była lepsza odpowiedź na leczenie analogiem somatostatyny (89). W badaniu PROMID udowodniono, że uzyskana stabilizacja wzrostu guza ma znaczący wpływ na wydłużenie czasu wolnego od progresji (90).

W publikacji przedstawionej przez Amandeep Godara i wsp. dotyczącej bezpieczeństwa stosowania lanreotydu w guzach neuroendokrynych przytoczono badanie CLARINET (91). Badanie to stanowi podstawowy wkład w ocenę skuteczności lanreotydu w leczeniu GEP-NEN. Jest to badanie randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, trwające 96 tygodni. Przeprowadzone zostało na grupie 204 osób z nieczynnymi hormonalnie GEP-NEN G1 i G2 z indeksem proliferacyjnym Ki-67 do 10% w stadium nieoperacyjnego zaawansowania miejscowego lub z obecnością przerzutów. Nowotwory wywodziły się ze środkowej części prajelita, o nieznanym punkcie wyjścia oraz z trzustki, bez względu na stopień zajęcia wątroby ($\leq 25\%$ lub $> 25\%$). W porównaniu z placebo, LAN Autogel w dawce 120 mg podawany 1x na miesiąc był związany ze znacznym wzrostem PFS i 53% redukcją ryzyka progresji nowotworu. Jakość życia nie różniła się istotnie pomiędzy grupą leczoną analogiem somatostatyny a grupą otrzymującą placebo. Ponadto obserwowano, u pacjentów u których wyjściowy poziom chromograniny A był powyżej normy, leczenie lanreotydem spowodowało znaczną jej redukcję w porównaniu do placebo. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w grupie leczonej i placebo, ale u połowy pacjentów leczonych preparatem LAN Autogel wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z lekiem (biegunka, hiperglikemia lub kamica żółciowa) (92,93).

W badaniu CLARINET u 5% pacjentów leczonych lanreotydem wystąpiła hiperglikemia (2/5 pacjentów miało rozpoznaną cukrzycę przed rozpoczęciem leczenia lanreotydem) w porównaniu z żadnym pacjentem w grupie placebo (92).

Receptory somatostatyny są obecne na komórkach wysp trzustkowych (94). Wyspy trzustkowe wydzielają insulinę (komórki β), glukagon (komórki α) oraz somatostatynę (komórki D). Somatostatyna wykazuje działanie parakryne, które polega na koordynacji metabolizmu węglowodanów poprzez hamowanie wydzielania zarówno insuliny, jak i glukagonu (95).

W badaniu własnym, mimo braku istotności statystycznej, obserwowano iż u znacznej części pacjentów pod wpływem leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny zgłaszane

wcześniej objawy kliniczne, wycofały się. Dotyczy to zgłaszanych w momencie rozpoznania choroby dolegliwości bólowych jamy brzusznej, zaczerwienień twarzy, kołatań serca oraz mniej pacjentów zgłaszało spadek masy ciała. Przy ocenie objawów należy wziąć pod uwagę, iż część objawów klinicznych wynikających z obecności PanNEN, może również wynikać ze stosowanego leczenia farmakologicznego SSA. Mimo udowodnionego działania antyproliferacyjnego SSA, w badaniu własnym aż u 53,7% pacjentów, po roku obserwowano progresję choroby. Fakt ten może być związany ze stopniem zaawansowania PanNEN, w grupie chorych leczonych SSA dominowali pacjenci z PanNEN G2, ponadto ponad połowa z całej grupy pacjentów miała obecne przerzuty w momencie rozpoznania.

3. Profil hormonalny

Diagnostyka guzów neuroendokrynych trzustki wciąż stanowi znaczne wyzwanie dla klinicystów. Guzy te wywodzą się z komórek wysp trzustkowych, i mogą wydzielać różne hormony czy aminy biogenne, powodując charakterystyczne objawy. W przedstawionej pracy doktorskiej stwierdzono, iż w zakresie ocenianych parametrów hormonalnych, stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie stężeń TSH i fT3 w momencie rozpoznania PanNEN pomiędzy grupą osób zakwalifikowanych a niezakwalifikowanych do leczenia SSA. Natomiast w zakresie stężeń fT4, ACTH, kortyzolu oraz IGF-1 różnica ta była nieistotna. W grupie pacjentów leczonych SSA, po roku leczenia zaobserwowano istotnie statystycznie niższe stężenie fT3 w porównaniu do wartości wyjściowej. W zakresie pozostałych hormonów nie stwierdzono znamienych różnic, aczkolwiek obserwuje się w zakresie stężenia TSH i IGF-1 tendencję do niższych wartości stężeń tych hormonów oraz wzrostu wartości stężeń w porównaniu do wartości wyjściowych w zakresie ACTH.

A. Testy tarczycowe (TSH, fT4, fT3)

W przeprowadzonym w pracy doktorskiej badaniu nie stwierdzono znaczących różnic w stężeniu TSH, fT4 pod wpływem leczenia analogiem somatostatyny, natomiast stężenie TSH było istotnie wyższe, a stężenie fT3 istotnie niższe w pierwszym badaniu w grupie leczonej w porównaniu do grupy nieleczonej. Dodatkowo w grupie pacjentów leczonych SSA wykazano

znaczną redukcję stężenia fT3 po roku leczenia. Fakt ten może wskazywać, iż analogi somatostatyny mogą blokować konwersję fT4 do fT3.

Dotychczas udowodniono iż działanie analogów somatostatyny polega na hamowaniu wydzielania tyreotropiny. Stanowią one istotną opcję terapeutyczną w diagnostyce i leczeniu somatotropinoma, tyreotropinoma oraz czynnych i nieczynnych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego i trzustki. Przysadka mózgowa wykazuje znaczną ekspresję receptorów SSTR5, niższą SSTR2 i bardzo niską receptorów SSTR3 i SSTR1. Ekspresja receptora SSTR3 jest obecna w przypadku większości gruczolaków przysadki, niezależnie od czynności hormonalnej, natomiast w przypadku receptorów SSTR5 i SSTR2 wzmoczona ekspresja tych receptorów występuje w gruczolakach somatotropowych, tyreotropowych, kortykotropowych, laktotropowych i gonadotropowych i prawdopodobnie biorą udział w regulacji wydzielania hormonalnego (65,88).

Wpływ leczenia analogami somatostatyny na stężenie TSH, fT4, fT3 przedstawiono w wieloośrodkowym badaniu klinicznym, w którym Shimatsu i wsp. oceniali bezpieczeństwo i skuteczność lanreotydu w leczeniu gruczolaków przysadki wydzielających TSH (TSHoma). Jak udowodniono analogi somatostatyny są zalecane w farmakoterapii TSH-oma. Do badania trwającego od lutego do grudnia 2018 r. włączono 13 pacjentów pochodzących z Japonii. Pacjenci otrzymywali lanreotyd w dawce 90 mg co 4 tygodnie. Analizę przeprowadzono na podstawie danych od pacjentów otrzymujących leczenie przedoperacyjne (n = 6) do 24 tygodni oraz od pacjentów otrzymujących leczenie podstawowe lub pooperacyjne (n = 7) do 52 tygodni. Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności leczenia obejmowały stężenie TSH w surowicy, wolnej trójjodotyroniny (fT3) i wolnej tyroksyny (fT4). Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były wielkość guza przysadki i objawy kliniczne. W przeprowadzonym badaniu udowodniono, że stężenia w surowicy TSH, fT3 i fT4 zmniejszały się wraz z leczeniem. Eutyreoza była utrzymana do zakończenia badania. U 10 z 13 pacjentów w trakcie końcowej oceny, fT4 mieściło się w granicach normy. Mediana (zakres międzykwartyłowy) procentowej zmiany wielkości guza przysadki od wartości wyjściowej w końcowej ocenie wyniosła -23,8% (-38,1; -19,8). Dodatkowo objawy kliniczne uległy redukcji (96). Zmniejszenie wydzielania TSH przez guza przysadki prowadziło do normalizacji fT4 i fT3.

W badaniu własnym na wyniki testów tarczycowych mógł rzutować także fakt, że część pacjentów miała już rozpoznaną wcześniej chorobę tarczycy, która wymagała leczenia farmakologicznego. Przy analizie nie brano pod uwagę czynników, które mogą zaburzać czynność

czy prawidłowe wyrównanie funkcji tarczycy. Najistotniejszą kwestią jest odstęp czasu między przyjęciem tyroksyny, a kolejnymi lekami, spożywaniem pokarmów i płynów. Ważną kwestią są także suplementy diety, między innymi biotyna. Witamina ta wchodzi w bezpośrednią reakcję ze streptawidyną, używaną w testach immunoenzymatycznych, co może zmieniać wyniki badań. Także nowoczesne leczenie onkologiczne, glikokortykosteroidy, nadmierne spożywanie jodu czy związki chemiczne stosowane jako dodatki do żywności mają znaczenie w prawidłowym funkcjonowaniu tarczycy.

B. ACTH i kortyzol

Komórki kortykotropowe przysadki wykazują ekspresję receptorów SSTR2 i SSTR5, jednak dominującym podtypem receptora jest SSTR5. Działanie somatostatyny polega min. na hamowaniu wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) *in vitro*, z drugiej strony wrażliwość na somatostatynę jest regulowana przez glikokortykosteroidy. W przypadku niedoboru kortyzolu np. u pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy lub zespołem Nelsona, somatostatyna i jej analogi (SSA), które wykazują większe powinowactwo do SSTR2 mogą obniżyć stężenie kortyzolu i ACTH. Natomiast jak wcześniej przypuszczano analogi somatostatyny są nieskuteczne w redukcji stężenia ACTH i kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga (CD, Cushing's syndrome), u których stężenie kortyzolu jest podwyższone. Przypuszczalnie związane jest to z obniżeniem ekspresji SSTR2 przez glikokortykosteroidy.

Powyższe informacje są zbieżne z wynikami badań własnych. Po roku leczenia SSA nie stwierdzono redukcji stężenia ACTH, a obserwowano nieznaczący, niewielki jego wzrost, bez zmian stężeń kortyzolu. Dodatkowo nie wykazano różnic w stężeniu ACTH i kortyzolu między grupą zakwalifikowaną a niezakwalifikowaną do leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny. Jedynie w grupie niezakwalifikowanej do leczenia SSA po roku obserwacji stwierdzono niższe wartości kortyzolu.

W ostatnich latach opracowano nowe, selektywne podtypy i uniwersalne SSA. W szczególności SSA o wysokim powinowactwie wiązania SST(5) są silnymi inhibitorami wydzielania ACTH przez komórki gruczołaka kortykotropowego przysadki. Ta wiedza zapoczątkowała badania kliniczne oceniające skuteczność tych nowych SSA u pacjentów z CD, w celu obniżenia poziomu

krążącego ACTH i kortyzolu poprzez ukierunkowanie na kilka podtypów receptorów somatostatynowych na komórki gruczolaka kortykotropowego (97) .

C. IGF-1

W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu IGF-1 pomiędzy grupą zakwalifikowaną a niezakwalifikowaną do leczenia SSA w momencie rozpoznania choroby. Po roku leczenia SSA obserwowano tendencję do niższych stężeń IGF-1. Wyniki te są potwierdzeniem wcześniej przeprowadzanych analiz.

W badaniu z 2001 roku Berruti przeprowadził badanie mające na celu ocenę wpływu analogu somatostatyny- lanreotydu na stężenie chromograniny A, antygenu swoistego dla prostaty i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 u pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty (98). W swoim badaniu Berruti przyjął koncepcję, że w gruczolakach prostaty obecne są komórki neuroendokrynne, które wydzielają substancje parakryne, powodujące efekt proliferacyjny na zewnątrzwydzielnicze komórki guza stercza. Założenie te uzasadniało skuteczność leczenia analogami somatostatyny działając antyproliferacyjnie. Badanie oceniało wpływ leczenia lanreotydem na stężenie chromograniny A, IGF-1 oraz PSA. W badaniu brało udział dziewięciu pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty opornym na wcześniej zastosowaną hormonoterapię. Lanreotyd w iniekcji domięśniowej podawano co 14 dni przez dwa miesiące. Co tydzień oznaczano stężenie chromograniny A, IGF-1 i PSA w surowicy. Zaobserwowano istotne zmniejszenie się stężenia chromograniny A po 28 dniach leczenia ($P < 0,01$, ANOVA Friedmana). Natomiast stężenie PSA pozostało bez zmian. Tylko u czterech pacjentów wyjściowo stwierdzono podwyższone stężenie IGF-1, aczkolwiek u wszystkich zaobserwowano jego spadek po leczeniu analogiem somatostatyny. Co prawda w badaniu tym wykazano istotny wpływ analogu somatostatyny na redukcję stężenia chromograniny A oraz IGF-1 w surowicy, ale badanie dotyczyło grupy pacjentów z rakiem stercza (98).

4. Markery guzów neuroendokrynych

A. Chromogranina A

Nowotwory neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NEN), które wykazują wzmożoną ekspresję receptorów somatostatyny można leczyć analogami somatostatyny (SSA). Chromogranina A (CgA) w surowicy jest markerem, który służy do monitorowania choroby. W związku z niewielką ilością danych dotyczących odpowiedzi stężenia chromograniny A na leczenie analogiem somatostatyny Massironi i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne dotyczące czy odpowiedź chromograniny A na leczenie oktreotydem może przewidywać odpowiedź kliniczną na leczenie analogiem somatostatyny **(52)**. Do badania włączono 38 pacjentów z rozpoznaniem GEP-NEN. W momencie rozpoznania choroby pacjenci otrzymali oktreotyld 200 µg sc, oraz oznaczono stężenie chromograniny A w surowicy po 0, 3 i 6 godzinach. Następnie pacjenci leczeni byli SSA długoterminowo. W trakcie leczenia monitorowano parametry biochemiczne, objawy kliniczne. W przeanalizowanych wynikach badań stwierdzono, że stężenie chromograniny A w osoczu w momencie rozpoznania choroby było istotnie wyższe u pacjentów z guzami czynnymi hormonalnie niż nieczynnymi (mediana (zakres): 220 (18–2230) vs. 46 (25–8610) U/l, $p = 0,03$) oraz u pacjentów z obecnością przerzutów w porównaniu z chorymi bez przerzutów (171 (18–8610) vs. 43 (28–220) j./l, $p = 0,04$). Badacze udowodnili, że stężenia chromograniny A istotnie korelowały z klasyfikacją WHO guzów neuroendokrynych, indeksem proliferacyjnym Ki-67 oraz stopniem zaawansowania klinicznego TNM. Po zastosowaniu oktreotydu stężenie CgA spadło ze średniej wartości 146 (18–8610) do 61 (10–8535) U/l (wartości podstawowe), $P < 0,001$. Na leczenie oktreotydem odpowiedziało 31 pacjentów. Redukcję objawów klinicznych obserwowano u 13/18 pacjentów (72%), odpowiedź biochemiczna była zauważalna u 25/31 (81%), a obiektywna odpowiedź u 21/31 (68%). Jedynie w siedmiu przypadkach nie było odpowiedzi na leczenie, a spadek chromograniny A był poniżej 30%, u sześciu pacjentów progresja choroby doprowadziła do zgonu. Mediana przeżycia od włączenia do badania wyniosła 48 miesięcy (6–138) u pacjentów u których uzyskano odpowiedź na leczenie i 6 (6–30) u pacjentów bez efektu terapeutycznego ($p = 0,0005$). We wnioskach autorzy publikacji potwierdzili, że w przypadku GEP-NEN stężenie chromograniny A w surowicy jest wiarygodnym markerem, a $>30\%$ spadek po włączeniu leczenia analogiem somatostatyny ma istotne znaczenie prognostyczne, które pozwala zidentyfikować pacjentów z największym prawdopodobieństwem odpowiedzi na przewlekłe leczenie SSA **(52)**.

Do podobnych wniosków w swojej pracy doszli Yang i in. (99). Celem ich pracy było zbadanie stężeń chromograniny A (CgA) w osoczu w diagnostyce guzów neuroendokrynych (NEN) oraz wartość diagnostyczna chromograniny A w surowicy w różnych nowotworach neuroendokrynych (GEP-NEN) przewodu pokarmowego. Dodatkowo badacze zbadali rolę monitorowania chromograniny A w surowicy w progresji GEP-NEN. Stężenie chromograniny A w osoczu oznaczano metodą enzymatyczną ELISA u 56 pacjentów z rozpoznaniem GEP-NEN, u 52 pacjentów z guzem chromochłonnych, 7 przypadkach pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC, small cell lung cancer) oraz u 52 zdrowych pacjentów. Pośród pacjentów z rozpoznaniem GEP-NEN, u 13 pacjentów zdiagnozowano rakowiaka przewodu pokarmowego, 13 pacjentów z gastrinoma, 12 przypadków guzów z komórek wysp trzustkowych i 18 przypadków innego typu guzów GEP NEN. Następnie porównano różnice stężeń chromograniny A w osoczu. Ponadto określono jaka jest wartość chromograniny A w osoczu w diagnostyce guzów z obecnością przerzutów i bez przerzutów w GEP NEN. Mediana stężeń CgA i kwartył grup GEP NEN, guzów chromochłonnych i SCLC wynosiły 84,5 j./l i 38,3 - 175,5 j./l, 154,0 j./l i 53,3 - 243,8 j./l oraz 55,0 j./l i 19,0 - 79,0 odpowiednio U/l. Były one znacząco wyższe niż w przypadku osób zdrowych (18,5 U/l i 12,3 - 25,8 U/l) ($P < 0,001$). Czułość CgA w diagnostyce GEP-NEN, guzów chromochłonnych i raka drobnokomórkowego płuc wynosiła odpowiednio 82,1%, 88,5% i 57,1%, a swoistość wyniosła 96,2%. W grupie GEP-NEN, a szczególnie w gastrinoma stężenie chromograniny A było istotnie wyższe niż w grupie rakowiaków, guzów z komórek wysp trzustkowych i innych typów guzów GEP-NEN. Czułość CgA w diagnostyce gastrinoma, rakowiaków i guzów z komórek wysp trzustkowych wynosiła odpowiednio 92,3%, 84,6% i 50,0%. W podsumowaniu stwierdzono, że stężenia CgA w osoczu były istotnie podwyższone w GEP-NEN i wykazywały wysoką czułość i swoistość, szczególnie w diagnostyce gastrinoma. Oznaczenie chromograniny A w osoczu może być przydatne jako marker w monitorowaniu progresji nowotworu i ocenie rokowania (99).

W dyskusji na temat znaczenia chromograniny A w monitorowaniu pacjentów z GEP-NEN należy przytoczyć wielośrodkowe prospektywne badanie przeprowadzone w Argentynie, które potwierdza jej znaczenie w monitorowaniu pacjentów z GEP-NEN. Do badania zakwalifikowano 119 pacjentów z rozpoznaniem GEP-NEN oraz 39 zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. Oznaczenie stężeń chromograniny A przeprowadzono metoda RIA. Wartość odcięcia 2,8 nmol/l została ustalona na podstawie krzywej charakterystyki działania odbiornika (ROC, receiver operating characteristic), jako rozróżnienie między grupą kontrolną a pacjentami z aktywną

chorobą (swoistość 100% i czułość 92,3%). W badaniu wykazano, że stężenia CgA były wyższe w guzach GEP-NEN czynnych hormonalnie niż w guzach nieczynnych hormonalnie (mediana 55 nmol/l vs 5 nmol/l, $p < 0,05$). U 38 pacjentów stwierdzono obecność przerzutów. W tej grupie pacjentów stężenie CgA było istotnie wyższe niż u 36 pacjentów bez przerzutów (mediana 44 nmol/l vs 64 nmol/l, $p < 0,0001$). Stwierdzono iż stężenie CgA koreluje z progresją choroby i pojawieniem się przerzutów odległych. Czułość różniła się między pacjentami z chorobą zlokalizowaną (mediana 6 nmol/l), rozległą chorobą (mediana 22 nmol/l) i bardzo rozległą chorobą (mediana 44 nmol/l) ($p < 0,001$). Belli i wsp. stwierdzili, że z uwagi na wysoką czułość i swoistość oznaczenie CgA jest przydatne u pacjentów z nowo zdiagnozowanymi guzami GEP-NEN. W przedstawionym badaniu wykazano, że stężenia CgA były znacznie wyższe w guzach czynnych hormonalnie niż w guzach nieczynnych oraz stężenie chromograniny A wzrastało wraz z pojawieniem się przerzutów odległych (5).

W pracy Pulvirenti i wsp. przeanalizowano grupę pacjentów z rozpoznaniem w latach 2011-2016 dobrze zróżnicowanym PanNEN i z oznaczonym wyjściowym stężeniem chromograniny A (100). Głównym założeniem badania było zbadanie stężeń CgA w surowicy, które oceniane były za pomocą pojedynczego testu, jako biomarkera diagnostycznego i prognostycznego dla PanNEN. Oznaczone stężenia chromograniny A pacjentów z PanNEN porównano ze stężeniami CgA u pacjentów z rozpoznanymi innymi nowotworami (gruczolakorak trzustki (PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma) $n = 36$, rak gruczołowo-torbielowaty (ACC adenoid cystic carcinoma) $n = 2$, lity nowotwór pseudobrodawkowaty (SPN, solid pseudopapillary neoplasm) $n = 3$, rak jasnokomórkowy nerki (RCC, carcinoma renis) $n = 2$, torbielakogruczolak surowiczy $n = 3$, mięsak pleomorficzny trzustki (PS) $n = 1$, rak anaplastyczny $n = 1$ i zdrowymi osobami. Stężenie CgA w surowicy było mierzone immunoenzymatycznym testem ELISA (norma ≤ 15 ng/ml). Do badania włączono 99 pacjentów. Czułość metody oznaczenia stężenia chromograniny A wynosiła 66%, swoistość 95% i ogólna dokładność 71%. Z badania wykluczono pacjentów przyjmujących przewlekle inhibitory pompy protonowej, ponieważ ich stosowanie skutkowało wyższymi stężeniami CgA ($p = 0,015$). Ostatecznie dokładność CgA w różnicowaniu PanNEN od innych nowotworów trzustki wynosiła 66%, czułość 60% a swoistość 75%. Stwierdzono, iż podwyższone stężenie chromograniny A powyżej górnej granicy normy wiązało się z krótszym czasem przeżycia. Zwiększone stężenie CgA ($p = 0,004$), Ki67% ($p < 0,001$), stopień zaawansowania nowotworu ($p < 0,001$) i stopień zaawansowania choroby ($p = 0,036$) były związane z czasem przeżycia. W

podsumowaniu stwierdzono, że oznaczenie stężenia CgA ma ograniczoną wartość jako markera diagnostycznego dla dobrze zróżnicowanych PanNEN ze względu na niską czułość. Zaobserwowano 95% specyficzność CgA w odróżnieniu PanNEN od osób zdrowych. Jednak nie było to prawdą, gdy porównano stężenia CgA w surowicy u pacjentów z nowotworami trzustki, które nie były guzami neuroendokrynnymi. Ograniczeniem badania był fakt, iż na stężenie chromograniny A w surowicy ma wpływ kilka czynników (min. przewlekłe przyjmowanie IPP, niewydolność nerek, neoplazja trzustki), które nie były odpowiednio kontrolowane (101).

Jak wcześniej udowodniono przewlekłe przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej, którego efekt może utrzymywać się do dwóch tygodni po zaprzestaniu leczenia, wiąże się z podwyższonym stężeniem chromograniny A surowicy (101) (102). Inhibitory pompy protonowej zmniejszają kwasność soku żołądkowego, co prowadzi do zwiększonego uwalniania gastryny i w konsekwencji hiperplazji komórek enterochromatofinopodobnych i syntezy chromograniny A (103). Podwyższone stężenie CgA może stanowić wartość prognostyczną, po wykluczeniu innych stanów chorobowych i przyjmowanych leków (100).

We własnym badaniu zaobserwowano tendencję do redukcji stężenia chromograniny A po roku leczenia analogiem somatostatyny, aczkolwiek różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej. Jak dotychczas udowodniono istnieje wiele czynników i chorób, które wpływają na fałszywie dodatnie wyniki stężenia chromograniny A. W badaniu własnym uwzględniono jedynie przyjmowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej. Przewlekła choroba nerek, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, reumatoidalne zapalenie stawów czy przewlekła obturacyjna choroba płuc to tylko niektóre choroby mające istotny wpływ na oznaczenie chromograniny A. W badaniu własnym dominującą populacją byli pacjenci wieku średniego i starszego co często wiązało się z ich wielochorobowością.

B. Kwas 5HIAA

W badaniu własnym na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie wykazano istotnych różnic w zakresie kwasu 5HIAA w pierwszym i drugim badaniu, aczkolwiek widoczna jest tendencja do redukcji stężenia kwasu 5HIAA po roku leczenia SSA.

Mirakhur i wsp. przeprowadzili badanie, które miało na celu ocenę zależności pomiędzy stężeniem kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid) w DZM i

chromograniną a oceną kliniczną (104). Na podstawie przeprowadzonych już badań klinicznych CLARINET i ELECT u pacjentów z rozpoznanymi guzami neuroendokrynnymi oceniano stężenia biomarkerów i korelacje z przeżyciem bez progresji choroby (PFS) i kontrolą objawów zespołu rakowiaka (CS). Pacjenci leczeni byli lanreotydem depot w dawce 120mg co 4 tygodnie. Badanie CLARINET to randomizowane badanie, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, trwające 96 tyg.). Natomiast badanie ELECT to 16-tygodniowe badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, 32-tygodniowe wstępne otwarte badania i ≥ 2 -letnie długoterminowe przedłużone badania otwarte. W badaniu brało udział 319 pacjentów. 86% pacjentów miało wyjściowo oznaczone stężenie kwasu 5HIAA a 95% chromograniny A. Z dostarczonych danych wynikało, że 47% pacjentów miało podwyższone powyżej górnej granicy normy stężenie kwasu 5HIAA, a 74% stężenie chromograniny A. Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby (PFS) był wyższy u pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie stężenia markerów w 12. tygodniu leczenia, ale istotność statystyczną osiągnięto w kohorcie CgA ($P < 0,0001$). W badaniu CLARINET u 87% pacjentów bez objawów zespołu rakowiaka wykazywała oznaczalne stężenia kwasu 5HIAA, z czego ponad 48% powyżej górnej granicy normy. Natomiast w badaniu ELECT, w grupie pacjentów z rozpoznanym zespołem rakowiaka leczonych skutecznie lanreotydem (definiowane jako spadek parametrów biochemicznych o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej), obserwowano lepszą kontrolę objawów. W podsumowaniu autorzy podkreślili, że na podstawie analizowanych badań wywnioskowano, że chromogranina A i kwas 5HIAA są biomarkerami guzów neuroendokrynnych, niezależnie od czynności hormonalnej. Obserwowana redukcja parametrów biochemicznych wiązała się z poprawą PFS lub poprawą kontroli objawów zespołu rakowiaka (104).

Joish i in. dokonali systematycznego przeglądu i metaanalizy badań u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi oceniając stężenie kwasu 5HIAA w dobowej zbiórce oraz śmiertelność pacjentów (w latach 2007-2017) z pierwszorzędnym punktem końcowym rocznego ryzyka zgonu i dobowej zbiórki moczu. Do metaanalizy zakwalifikowano 755 pacjentów z 12 badań. Średnie stężenie kwasu 5HIAA wyniosło 149,2 mg/24h (odchylenie standardowe: 96,6, śmiertelność 13,0%. Równanie metaregresji wykazało 11,8% (95% CI: 8,9–17,0%; $I^2 = 93,0\%$) wzrost rocznej śmiertelności na każde dziesięć jednostek wzrostu kwasu 5HIAA. Stwierdzono, że kwas 5HIAA jako metabolit serotoniny jest predyktorem 1-rocznej śmiertelności u pacjentów z NEN (105).

Kwas 5-hydroksyindoloctowy (5-HIAA) jest głównym metabolitem serotoniny, która jest rozkładana w wątrobie do kwasu 5-HIAA. Marker ten służy jako zastępczy wskaźnik stężenia serotoniny w surowicy i oznaczany jest w dobowej zbiórce moczu (106). Marker ten przydatny jest

w diagnozowaniu i monitorowaniu rakowiaków. Oznaczając stężenie kwasu 5HIAA w dobowej zbiórce moczu należy pamiętać, że tak jak w przypadku oznaczenia chromograniny A, należy odstawić na 4 tygodnie leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, tak w przypadku oznaczenia kwasu 5HIAA, na fałszywie dodatnie wyniki mogą wpływać niektóre leki, intensywny wysiłek fizyczny czy niektóre pokarmy. Przeprowadzając oznaczenie kwasu 5HIAA we własnym badaniu nie weryfikowano przyjmowanych przez pacjentów leków oraz stosowanej diety, co może stanowić ograniczenie badania.

Istnieje wiele badań, które udowadniają wpływ analogu somatostatyny na poszczególne hormony. Jednak większość z nich dotyczy guzów neuroendokrynych o innej lokalizacji, gruczolaków przysadki bądź innych nowotworów. Natomiast istnieje mało danych bezpośrednio dotyczących guzów neuroendokrynych trzustki. Jednolita ocena i porównanie profilu hormonalnego u wszystkich badanych w pracy pacjentów jest trudna do oceny z uwagi na stwierdzoną w części pacjentów aktywność hormonalnych PanNEN. W przeprowadzonej analizie własnej brało udział 16 pacjentów z insulinoma, 5 pacjentów z gastrinoma i 1 pacjent z glucagonoma.

W badaniu własnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących wpływu leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny na oceniany profil hormonalny. Być może brak zależności był spowodowany zbyt małą grupą badaną. W kontrolnych badaniach hormonalnych po roku obserwowano tendencję spadkową stężenia chromograniny A w surowicy i kwasu 5HIAA, ale nie była to istotna różnica.

5. Gospodarka węglowodanowa a guzy neuroendokryne

Guzy neuroendokryne trzustki (PanNEN) to rzadka grupa nowotworów, których rozpoznawalność ciągle wzrasta. Podobnie, jak w raku trzustki, potwierdzono związek między PanNEN a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Występowanie cukrzycy lub upośledzonej tolerancji węglowodanów u pacjentów z PanNEN związane jest z nadmierną sekrecją hormonów (glukagonu, somatostatyny) przez guz, w szczególności wpływającego na metabolizm glukozy, lub w wyniku efektu masy guza. Także leczenie chirurgiczne i farmakologiczne może zaburzać gospodarkę

węglowodanową. Z innego punktu widzenia rozpoznana wcześniej cukrzyca jest czynnikiem ryzyka rozwoju guzów neuroendokrynnych trzustki i może pogarszać rokowanie (107).

Przykładem guzów trzustki hormonalnie czynnych, których hipersekrekcja hormonów powoduje rozwój cukrzycy są glucagonoma i somatostatinoma. Glucagonoma to guz wywodzący się z komórek Alfa wysp trzustkowych. W jego obrazie klinicznie dominuje cukrzyca o łagodnym przebiegu, nekrolityczny rumień wędrujący, bóle brzucha, biegunki, spadek masy ciała oraz epizody zakrzepowo-zatorowe. Natomiast somatostatinoma wywodzi się z komórek D wysp trzustkowych. Charakteryzuje się występowaniem biegunek o charakterze tłuszczowym, kamicy pęcherzyka żółciowego oraz cukrzycy o łagodnym przebiegu.

Istotną rolę w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinoma. Jest najczęstszym guzem neuroendokrynnym trzustki hormonalnie czynnym. Przeważnie występuje pojedynczo, aczkolwiek u 10% chorych zmiany mogą być mnogie i towarzyszyć zespołom MEN-1. Objawy kliniczne są wynikiem hipoglikemii.

Jak wcześniej wspomniano w analizie doktorskiej brało udział 16 pacjentów z insulinoma, 5 pacjentów z gastrinoma i 1 pacjent z glucagonoma.

Somatostatyna i jej analogi biorą udział w regulacji gospodarki węglowodanowej. Hamują wydzielanie między innymi glukagonu, insuliny, peptydu hamującego żołądek (GIP), gastryny. Ponadto hamują wchłanianie glukozy (65). Działanie analogów somatostatyny polega na hamowaniu uwalniania insuliny z komórek beta wysp trzustkowych. Jednak mechanizm ich działania na gospodarkę węglowodanową jest bardziej złożony. Z jednej strony analogi somatostatyny hamują sekrecję insuliny i glukogonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) co skutkuje wzrostem stężenia glukozy w surowicy, z drugiej hamują wydzielanie glukagonu i hormonu wzrostu (hormonów kontrregulacyjnych), wpływając na redukcję insulinooporności i stężenia glukozy w surowicy (108). Dlatego należy pamiętać, co wykazano w badaniu klinicznym z zastosowaniem oktreotydu, o możliwym wystąpieniu u części pacjentów hipoglikemii.

Udowodniono wpływ analogów somatostatyny na homeostazę glukozy. W badaniach klinicznych z zastosowaniem długodziałającego oktreotydu u pacjentów z NEN, hiperglikemia była obserwowana u 27% chorych. W innym badaniu dotyczącym pacjentów z NEN stosowano skutecznie oktreotydu jako lek w hipoglikemii wywołanej pochodnymi sulfonilomocznika (109).

Jak wcześniej udowodniono leczenie analogiem somatostatyny ma związek z występowaniem hiperglikemii i późniejszym rozwojem cukrzycy. W badaniu z 2021 roku porównywano ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów z GEP-NEN leczonych analogami somatostatyny z pacjentami, którzy

takiego leczenia nie otrzymali. W badaniu analizowano 5235 pacjentów w wieku ponad 65 lat bez wcześniej zdiagnozowanej cukrzycy i z rozpoznaniem GEP-NEN (żołądka, jelita cienkiego, wyrostka robaczkowego, trzustki, okrężnicy i odbytnicy). Za pomocą testu χ^2 porównano pacjentów leczonych i nieleczonych SSA. Przy użyciu wieloczynnikowej regresji Coxa oceniono czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy. Pośród wszystkich zakwalifikowanych pacjentów, 15% z nich (784 pacjentów) było leczonych analogiem somatostatyny. W analizie wieloczynnikowej współczynnik ryzyka rozwoju cukrzycy przy leczeniu SSA wyniósł 1,19, co nie było istotne statystycznie (95% CI 0,95-1,49). Rasa czarna, latynoskie pochodzenie, wcześniejsza chemioterapia, operacja trzustki czy rozmiar guza >2 cm były wymieniane pośród istotnych czynników rozwoju cukrzycy. Ostatecznie u 53% pacjentów rozpoznano cukrzycę. Pomimo wcześniejszych badań, które wskazywały na związek leczenia SSA a rozwojem cukrzycy, w przytoczonym badaniu wykazano podobne ryzyko wystąpienia cukrzycy u pacjentów z GEP-NEN leczonych i nieleczonych analogami somatostatyny (111).

Wcześniejsze doniesienia potwierdzają wyniki przeprowadzonej pracy własnej. Mimo braku istotności statystycznej obserwowano wyższe stężenie hemoglobiny glikowanej po roku w grupie pacjentów leczonych analogami somatostatyny, a także istotnie zwiększył się poziom hemoglobiny glikowanej w drugim badaniu w grupie nieleczonych. Ponadto u 40 % stwierdzono rozwój cukrzycy w trakcie leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny. Warto podkreślić fakt, iż na zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą mieć wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe, w tym dietetyczne.

6. Zespół MEN-1

W badaniach własnych pośród przeanalizowanych pacjentów, stwierdzono w grupie zakwalifikowanej do leczenia analogiem SSA jednego pacjenta z zespołem MEN-1, natomiast w grupie pacjentów bez leczenia były obecne cztery osoby. Z uwagi na niewielką liczbę chorych z rozpoznaniem zespołem wielogruczolakowatości typu 1 przeprowadzenie statystyki w tej podgrupie było niemożliwe.

Ciekawym badaniem dostępnym w piśmiennictwie, które wskazuje na niewielką wartość diagnostyczną oznaczeń biomarkerów (chromograniny A, polipeptydu trzustkowego, glukagonu i gastryny) w surowicy w diagnostyce i monitorowaniu PanNEN u pacjentów z zespołem MEN-1 jest badanie Qiu i wsp. (111). Dokonali oni retrospektywnego przeglądu bazy danych pacjentów z

rozpoznanym zespołem MEN1. Jako że w dotychczasowych wynikach badań istnieją dowody na przydatność diagnostyczną oznaczeń chromograniny A, polipetydu trzustkowego, glukagonu i gastryny w sporadycznych PanNEN, a istnieje mało danych dotyczących przydatności tych markerów w rozpoznawaniu PnaNEN u pacjentów z zespołem MEN1 przeprowadzili taką analizę. Wybrano 293 pacjentów z rozpoznaniem zespołem MEN1, wśród których 55 pacjentów miało rozpoznany PanNEN i 58 guzów neuroendokrynnych innych niż PNEN. Pole pod krzywą (AUC) dla CgA, PP, glukagonu i gastryny w przypadkach MEN1 wynosiło odpowiednio 59,5%, 64,1%, 77,0% i 75,9%. AUC dla połączenia CgA, PP i gastryny wynosiło 59,6%. Polipeptyd trzustkowy, ale nie CgA, glukagon lub gastryna, było istotnie związane zarówno z wiekiem, jak i stanem czynnościowym PNET (odpowiednio $P = 0,0485$ i $0,0188$). Żadne markery nie były istotnie związane z płcią, wielkością guza PNET, liczbą guza, lokalizacją guza, stadium AJCC (American Joint Committee on Cancer), obecnością przerzutów do węzłów chłonnych, inwazją naczyń limfatycznych lub całkowitym przeżyciem (112).

7. Polimorfizm genu receptora somatostatynowego typu 2

Istnieje niewiele danych dotyczących polimorfizmu genu receptora somatostynowego typu 2. Przeprowadzone badanie własne było pierwszym, które oceniało polimorfizm genu receptora somatostatynowego typu 2 u pacjentów z rozpoznanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki. W otrzymanych analizach statystycznych wykazano, że w badaniu pierwszym w grupie leczonej najczęściej biegunka występowała u pacjentów z polimorfizmem rs 998571 typu AG. W pozostałych analizach nie stwierdzono zależności pomiędzy polimorfizmem genu receptora somatostatynowego typu 2 a zgłaszanymi przez pacjentów objawami.

W związku z tym istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych badań, które w dokładny sposób ocenią wpływ polimorfizmu na skuteczność leczenia analogiem somatostatyny. Nie stwierdzono również korelacji między polimorfizmem genu receptora somatostatynowego typu 2 a obecnością przerzutów.

Na podstawie dotychczas opublikowanych badań znaleziono kilka artykułów, które oceniały polimorfizm receptora somatostatynowego typu 2. W swoim badaniu Sotos-Prieto

skorelował polimorfizm genu receptora somatostatynowego typu 2 ze wskaźnikiem masy ciała (112). Zidentyfikował polimorfizm genu receptora somatostatynowego typu 2 podtyp rs1466113 (G>C), stwierdzając że jest to jeden z najistotniejszych polimorfizmów, który ma związek ze wskaźnikiem masy ciała. W badaniu na przykładzie populacji śródziemnomorskiej porównano związek tego polimorfizmu ze zmiennymi antropometrycznymi i spożyciem żywności w populacji śródziemnomorskiej. W badaniu PREDIMED-Valencia wzięło udział 945 osób. Były to osoby z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, 340 mężczyzn i 605 kobiet. Średnia wieku wyniosła 67 ± 6 lat. Stwierdzono, że osoby homozygotyczne względem allelu C miały znacznie niższe BMI niż nosiciele allelu G ($29,9 \pm 4,5$ w CC vs. $31,0 \pm 4,9$ w GG + GC; $p = 0,035$). Ponadto iloraz szans na otyłość był niższy u osób z CC w porównaniu z nosicielami allelu G, nawet po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających (iloraz szans: 0,60, 95% przedział ufności: 0,38-0,94; $p = 0,028$). Ostatecznie stwierdzono, że polimorfizm rs1466113 w genie SSTR2 jest związany ze zmiennymi antropometrycznymi w populacji śródziemnomorskiej (112).

W opublikowanej przez Filopanti i in. pracy opisano badanie mające na celu ocenę korelacji polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genach receptora somatostatyny SSTR2 i SSTR5 z odpowiedzią na analogi somatostatyny u pacjentów z rozpoznana akromegalią (113). W projekcie badano trzy polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (a-83 g, c-57 g i t80c) SSTR2 i trzy (t-461c, c325t i c1004t) SSTR5. W badaniu brało udział 66 pacjentów z akromegalią i tyle samo zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną. W prezentowanym badaniu nie wykazano związku pomiędzy genotypami SSTR2 a stężeniem hormonu wzrostu i IGF-1. Analizując polimorfizmy SSTR5, stwierdzono, że pacjenci homozygotyczni lub heterozygotyczni z polimorfizmem c1004 (P+) prezentują niższe stężenia IGF-1 w porównaniu do pacjentów homozygotycznych bez polimorfizmu c1004t (P-). Natomiast stężenia hormonu wzrostu były niższe w grupie osób z haplotypem P+/T- (posiadających allel c1004 i bez allelu t-461) niż u pacjentów z haplotypem P-/T+. Nie obserwowano zależności pomiędzy genotypami SSTR2 i SSTR5, odpowiedzią na leczenie somatostatyną oraz ekspresją mRNA w usuniętych gruczolakach ($n = 10$). Filopanti i wsp. wywnioskowali, że na stężenie hormonu wzrostu i IGF-1 u chorych z akromegalią istotną rolę odgrywają allele SSTR5 t-461c i c1004t. Natomiast warianty SSTR2 i SSTR5 prawdopodobnie wykazują nieznaczną rolę w odpowiedzi na leczenie analogiem somatostatyny (113).

Warto przyjrzeć się badaniu rodzinnej miażdżycowej insulinooporności (IRASFS), które zostało stworzone aby zbadać genetyczne podłoże insulinooporności i otyłości. Zaburzenia te

sprzyjają rozwojowi cukrzycy typu 2 oraz miażdżycy. W badaniu oceniano wpływ polimorfizmów receptora somatostatynowego typu 2 (SSTR2) na pomiary homeostazy glukozy. Jak dotychczas udowodniono SSTR2 pośrednio bierze udział w hamowaniu glukagonu, insuliny oraz hormonu wzrostu, a co za tym idzie może mieć wpływa na utrzymanie homeostazy glukozy. Do badania zrekrutowano 90 wielopokoleniowych rodzin, łącznie 1425 Latynoskich Amerykanów, których podzielono na 2 grupy (w pierwszej grupie 827 osób, a w drugiej grupie 592 osoby). U 14,2% pacjentów rozpoznano cukrzycę typu 2. Za pomocą algorytmu gęstości SNP wybrano 10 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) obejmujących gen. Pojedyncze testy asocjacji SNP zostały przeprowadzone dla czterech pomiarów homeostazy glukozy: wrażliwości na insulinę (S(I) insulin sensitivity), ostrej odpowiedzi insulinowej (AIR, acute insulin response), wskaźnika dysproporcji (DI, disparity index) i stężenie glukozy we krwi na czczo (FBG, Fasting Blood Glucose). Locus SSTR2 był objęty pojedynczym blokiem nierównowagi sprzężeń (LD) ($D' = 0,91-1,00$; $r(2) = 0,09-0,97$), który zawierał cztery z dziesięciu ocenianych SNP. W obrębie bloku LD zawierającego SSTR2, dowody na związek zaobserwowano w każdym z dwóch zestawów oraz w połączonej analizie ze zmniejszonym S(I) (beta(homozygota) = -0,16; P(metaanaliza) = 0,0024-0,0030), zmniejszone DI (beta (homozygota) = -0,35 do -5,16; P (metaanaliza) = 0,0075-0,027) i zwiększone FBG (beta (homozygota) = 2,30; P (metaanaliza) = 0,045). SNP poza blokiem LD zawierającym SSTR2 nie były związane z pomiarami homeostazy glukozy. Na podstawie otrzymanych wyników badań stwierdzono, że istnieją dowody na występowanie związku pomiędzy polimorfizmem SSTR2 a homeostazą glukozy (115).

W tej dyskusji warto przytoczyć opracowanie z 2013 roku, w którym badano między innymi polimorfizm w genie SSTR2. Badanie dotyczyło oceny polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP) w genie SSTR2 oraz P2RY1 i ich wpływ na zespół nagłej śmierci łóżeczkowej (SIDS). Dwa polimorfizmy pojedynczego nukleotydu, RS 1466113 (dysmorfizm C>G) w genie SSTR2 oraz RS 701265 (dysmorfizm A>G) w genie P2RY1 oznaczono odpowiednio u 175 noworodków z SIDS i u 195 z grupy kontrolnej oraz 175 przypadków SIDS i 338 w kontroli. Z zastosowaniem technologii TaqMan wykonano genotypowanie. Wśród otrzymanych wyników częstość występowania genotypu w SSTR2 w grupie kontrolnej wyniosła: CC (14,4%), CG (49,7%), GG (35,9%), a w grupie noworodków z SIDS: CC (17,15%), CG (49,1%), GG (33,8%). natomiast w genie P2RY1: AA (70,6%), AG (28,7%), GG (0,7%) w SIDS i AA (68,3%), AG (27,9%) i GG (3,8%) w grupie kontrolnej. W badaniu stwierdzono brak związku między SSTR2 a SIDS. Natomiast dla rs

7001265 w P2Ry1, homozygotyczni nosiciele G byli znacznie częściej w grupie kontrolnej ($p=0,02$).
Wysunięto hipotezę, że allel G działa ochronnie w przypadku stresu oksydacyjnego (116).

Podobnie jak w ostatnim przytoczonym opracowaniu w przedstawionej pracy genotypowanie przeprowadzono przy użyciu technologii TaqMan.

Przytoczone powyżej przykłady trudno przełożyć na populację badaną w badaniach własnych. Bardzo mała liczba badań, dotycząca innych jednostek chorobowych stanowi dużą trudność interpretacyjną w odniesieniu do pacjentów z rozpoznanymi guzami neuroendokrynnymi. Dlatego warto w przyszłości wykonać badania które ocenią wpływ polimorfizmu genu receptora somatostatynowego typu 2 w guzach neuroendokrynnych trzustki.

8. Implikacje kliniczne

Przeprowadzone badania własne zawierają elementy nowatorskie. Na podstawie dostępnej światowej literatury, nie znaleziono badania, które oceniało znaczenie obecności polimorfizmu genu receptora somatostatynowego typu 2 na obraz kliniczny i efekt leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki. Pojedyncze dane z piśmiennictwa oceniające znaczenie polimorfizmu genu SSTR2 dotyczyły innych chorób, co uniemożliwia porównanie do analizy własnej. Jednocześnie stanowią podstawę do przeprowadzenia bardziej szczegółowych badań na większej grupie osób. W przypadku potwierdzenia znaczących wyników, może stanowić czynnik prognostyczny i wpłynąć na podjęcie właściwego i skutecznego leczenia.

Wyniki uzyskanych badań, pokazują przydatność oznaczanych biomarkerów w diagnostyce i monitorowaniu osób z PanNEN. Poprzez stałą, ścisłą kontrolę pacjentów można na wczesnym etapie wychwycić progresję choroby.

Klinicznie użyteczne w monitorowaniu pacjentów z PanNEN jest oznaczenie chromograniny A w surowicy. Może być niezależnym czynnikiem rokowniczym przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) (11). Giusti i wsp. stwierdzili, że przedoperacyjne stężenie chromograniny A u pacjentów z nawrotem pooperacyjnym było istotnie wyższe niż u pacjentów bez nawrotu (116). Ponadto na podstawie kilku badań stwierdzono, że zarówno odpowiedź na leczenie, jak i obecność przerzutów, szczególnie w wątrobie, korelują ze stężeniem chromograniny a w surowicy (118).

9. Potencjalne ograniczenia badania

Ostatnie kilka lat wiele zmieniły w postrzeganiu i funkcjonowaniu służby zdrowia. Czas pandemii sprawił, że rekrutacja pacjentów do pracy doktorskiej była znacznie utrudniona. Niejednokrotnie odwołane hospitalizacje i wizyty poradniane sprawiły, że grupa zebranych pacjentów była mniejsza niż założono. To wymusiło przeprowadzenie u części pacjentów analiz retrospektywnej. Niejednokrotnie wiązało się to z faktem, iż część wyników była niedostępna, co ograniczyło możliwości analiz statystycznych. Dodatkowo niektóre braki w wynikach badań wynikały z różnych wartości liczby zmiennych w niektórych korelacjach. Niektórzy pacjenci nie wykonali wszystkich zleconych badań laboratoryjnych. W związku z dużymi brakami danych u części pacjentów, nie zostali zakwalifikowani do badania.

Kolejnym ograniczeniem był fakt, iż w badaniu dominowała populacja pacjentów wieku średniego, co wiązało się z ich wielochorobowością i przyjmowaniem innych leków, co mogło wpłynąć na oznaczenia hormonalne wykonywane w badaniu.

W kontekście stężenia chromograniny A ograniczeniem wydaje się brak informacji o czynnikach wpływających na jej stężenie (min. przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej czy innych chorób). W badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu chromograniny A w momencie rozpoznania guza i po roku leczenia długodziałającym analogiem somatostyny. Być może uzupełnienie ww. informacji sprawiłoby uzyskanie znamienych wyników.

Także znaczący brak redukcji objawów klinicznych po leczeniu SSA nie koreluje z wynikami przytoczonych z piśmiennictwa analiz. Konieczność przeprowadzenia częściowo analiz retrospektywnych sprawiła, iż nie zastosowano przygotowanego formularza objawów klinicznych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Prawdopodobnie taka ankieta pozwoliłaby na przeprowadzenie bardziej szczegółowych analiz i uzyskania znaczących wyników. Z drugiej strony, długodziałające analogi somatostatyny mogą nasilać dolegliwości bólowe brzucha i biegunkę, co również stanowi trudność interpretacyjną.

VII. WNIOSKI

- I. W badanej grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki stwierdzono, że zdecydowana większość chorych miała nieczynne hormonalnie zmiany ogniskowe wywodzące się z trzustki.
- II. Badane polimorfizmy genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 nie mają wpływu zarówno na obraz kliniczny jak i na efekty leczenia analogami SST u pacjentów z PanNEN.
- III. Oznaczenie biomarkerów nieswoistych i swoistych w guzach neuroendokrynnych trzustki jest przydatne głównie w rozpoznaniu choroby pod warunkiem uwzględnienia rodzaju stosowanej diety, chorób współistniejących i stosowanych wcześniej leków.
- IV. Ocena wpływu leczenia analogami somatostatyny na objawy klinicznej u pacjentów z PanNEN wymaga bardziej rozbudowanej, niż w przeprowadzonym badaniu, skali oceniającej objawy nie tylko ilościowo, ale także i jakościowo przy równoczesnej znajomości chorób współistniejących i stosowanego leczenia.
- V. Ocena profilu hormonalnego u pacjentów z PanNEN leczonych długodziałającymi analogami somatostatyny powinna uwzględniać potencjalny wpływ tego leczenia na stężenia hormonów głównie osi tarczycowej i nadnerczowej oraz na stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1.
- VI. Długotrwałe leczenie analogami somatostatyny może prowadzić do zaburzeń gospodarki węglowodanowej z cukrzycą włącznie.

VIII. STRESZCZENIE

Wstęp: Guzy neuroendokryne trzustki wywodzą się z multipotencjalnych komórek macierzystych w nabłonku przewodów trzustkowych. Jest to heterogenna grupa nowotworów, której leczenie jest zależne od stopnia zróżnicowania, zaawansowania klinicznego oraz aktywności hormonalnej. W diagnostyce biochemicznej poza oznaczaniem markerów swoistych i nieswoistych, w przyszłości istotne znacznie mają odgrywać badania molekularne (NETest oraz mikroRNA). Resekcja chirurgiczna stanowi nadal podstawową opcję terapeutyczną, która pozwala na całkowite wyleczenie PanNEN. W leczeniu farmakologicznym długodziałające analogi somatostatyny są terapią pierwszego rzutu dla osób z dodatnią ekspresją receptora somatostatyny, podczas gdy ewerolimus i sunitynib stanowią ważny postęp w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi PanNEN. Optymalny czas leczenia chirurgicznego, planowanie terapii sekwencyjnych i wdrożenie opieki multidyscyplinarnej pozwało na lepszą i skuteczniejszą kontrolę leczenia.

Cel pracy: Ustalenie jaki odsetek chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki ma charakter guzów czynnych hormonalnie a jaki nieczynnych hormonalnie. Ocena wpływu polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 na obraz kliniczny i efekt leczenia analogami SST u pacjentów z PanNEN. Ocena wpływu leczenia analogami somatostatyny na objawy kliniczne i profil hormonalny u chorych z guzami PanNEN. Ocena znaczenia monitorowania nieswoistych i swoistych markerów u chorych z guzami PanNEN.

Materiały i metody: Na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia do badania zakwalifikowano 90 pacjentów w wieku 22-86 lat, z rozpoznaniem guzem neuroendokrynnym trzustki. Pacjenci byli pod obserwacją przez okres 12 miesięcy. Pierwszy pobyt w Klinice Endokrynologii był w momencie rozpoznania choroby, a kontrola po 12 miesiącach obserwacji lub leczenia. W badanej grupie chorych z PanNEN dominowały nieczynne hormonalnie zmiany ogniskowe w trzustce. U badanych wykonano analizę laboratoryjną profilu hormonalnego (kortyzol, ACTH, TSH, fT3, fT4, IGF-1), witaminy D3, HbA1c oraz markerów guzów neuroendokrynnych (chromograniny A, gastryny, kwasu 5HIAA), a także oznaczono polimorfizmy genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113.

Wyniki: Po roku leczenia SSA zaobserwowano w zakresie stężeń TSH i IGF-1 tendencję do niższych stężeń tych parametrów oraz wzrostu wartości stężeń w porównaniu do wartości wyjściowych w

zakresie ACTH, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej. Nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmami genu receptora somatostatynowego typu 2, a objawami klinicznymi oraz odpowiedzią na leczenie analogami somatostatyny.

Wnioski: W badanej grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki dominowały nieczynne hormonalnie zmiany ogniskowe wywodzące się z trzustki. Badane polimorfizmy genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 nie mają wpływu zarówno na obraz kliniczny jak i na efekty leczenia analogami SST u pacjentów z PanNEN. Oznaczenie biomarkerów nieswoistych i swoistych w guzach neuroendokrynnych trzustki jest przydatne głównie w rozpoznaniu choroby pod warunkiem uwzględnienia rodzaju stosowanej diety, chorób współistniejących i stosowanych wcześniej leków. Ocena wpływu leczenia analogami somatostatyny na objawy kliniczne u pacjentów z PanNEN wymaga bardziej rozbudowanej, niż w przeprowadzonym badaniu, skali oceniającej objawy nie tylko ilościowo, ale także i jakościowo przy równoczesnej znajomości chorób współistniejących i stosowanego leczenia. Ocena profilu hormonalnego u pacjentów z PanNEN leczonych długodziałającymi analogami somatostatyny powinna uwzględniać potencjalny wpływ tego leczenia na stężenia hormonów głównie osi tarczycowej i nadnerczowej oraz na stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1. Długotrwałe leczenie analogami somatostatyny może prowadzić do zaburzeń gospodarki węglowodanowej z cukrzycą włącznie.

IX SUMMARY

Introduction: Pancreatic neuroendocrine tumors originate from multipotent stem cells in the epithelium of the pancreatic ducts. This is a heterogeneous group of neoplasms, the treatment of which depends on the degree of differentiation, clinical advancement and hormonal activity. In biochemical diagnostics, apart from the determination of specific and non-specific markers, molecular tests (NETest and microRNA) are to play an important role in the future. Surgical resection is still the basic therapeutic option that allows complete recovery of PanNENs. In drug treatment, long-acting somatostatin analogs are the first-line therapy for people with somatostatin receptor positive expression, while everolimus and sunitinib represent an important advancement in the treatment of patients with advanced PanNENs. The optimal time of surgical treatment, the planning of sequential therapies and the implementation of multidisciplinary care allowed for better and more effective treatment control.

Aim of the study: Determining what percentage of patients with pancreatic neuroendocrine tumors are hormonally active and which are hormonally inactive tumors. Evaluation of the impact of somatostatin receptor type 2 gene polymorphisms rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 on the clinical picture and the effect of treatment with SST analogues in patients with PanNENs. Evaluation of the effect of treatment with somatostatin analogues on clinical symptoms and hormonal profile in patients with PanNENs. Evaluation of the importance of monitoring non-specific and specific markers in patients with PanNENs.

Materials and methods: Based on the inclusion and exclusion criteria, 90 patients aged 22-86 with diagnosed pancreatic neuroendocrine tumor were qualified for the study. The patients were monitored for 12 months. The first stay in the Department of Endocrinology was at the time of diagnosis of the disease, control after 12 months of observation or treatment. In the study group of patients with PanNENs, hormonally inactive focal lesions in the pancreas were dominant. The subjects underwent laboratory analysis of the hormonal profile (cortisol, ACTH, TSH, fT3, fT4, IGF-1), vitamin D3, HbA1c and markers of neuroendocrine tumors (chromogranin A, gastrin, 5HIAA acid), and polymorphisms of the somatostatin receptor type 2 gene rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 were determined.

Results: After a year of treatment with SSA, a trend towards lower concentrations of TSH and IGF-1 and an increase in concentrations of ACTH, vitamin D3 and HbA1c was observed. There was no

relationship between the polymorphisms of the somatostatin receptor type 2 gene and clinical symptoms and response to treatment with somatostatin analogues.

Conclusions: In the group of patients with pancreatic neuroendocrine tumors, hormonally inactive focal lesions originating from the pancreas were dominant. The studied polymorphisms of the somatostatin receptor type 2 gene rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 do not affect both the clinical picture and the effects of treatment with SST analogues in patients with PanNENs. The determination of non-specific and specific biomarkers in pancreatic neuroendocrine tumors is useful mainly in the diagnosis of the disease, provided that the type of diet, comorbidities and previously used drugs are taken into account. Evaluation of the impact of treatment with somatostatin analogues on clinical symptoms in patients with PanNEN requires a scale that is more extensive than in the present study, assessing symptoms not only quantitatively but also qualitatively, with simultaneous knowledge of comorbidities and applied treatment. The assessment of the hormonal profile in patients with PanNENs treated with somatostatin analogues should take into account the potential impact of this treatment on the concentration of hormones, mainly of the thyroid and adrenal axes, and on the concentration of insulin-like growth factor 1. Long-term treatment with somatostatin analogues may lead to carbohydrate metabolism disorders, including diabetes.

X SPIS TABEL

Tabela 1. Istotność różnic między grupą pacjentów leczonych oraz grupą pacjentów nieleczonych w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w pierwszym badaniu.

Tabela 2. Istotność różnic między pierwszym badaniem oraz drugim badaniem w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych.

Tabela 3. Istotność różnic między pierwszym badaniem oraz drugim badaniem w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów nieleczonych.

Tabela 4. Istotność różnic między grupą pacjentów leczonych oraz grupą pacjentów nieleczonych w zakresie profilu hormonów, witaminy D3 oraz hemoglobiny glikowanej w drugim badaniu.

Tabela 5. Istotność korelacji między wielkością guza a poziomem chromograniny, gastryny oraz kwasu 5HIAA w pierwszym i drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Tabela 6. Istotność korelacji między wielkością guza a poziomem chromograniny, gastryny oraz kwasu 5HIAA w pierwszym i drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Tabela 7. Istotność różnic między pierwszym badaniem oraz drugim badaniem w zakresie skuteczności leczenia w grupie pacjentów leczonych.

XI. SPIS RYCIN

Rysunek 1. Częstości kobiet i mężczyzn w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 2. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 3. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 4. Częstości pacjentów z wielogruczolakowością i bez w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 5. Częstości pacjentów z poziomem zaawansowania guza G1, G2 oraz G3 w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 6. Częstości pacjentów z guzem wydzielającym hormony i nie wydzielającym hormonów w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 7. Częstości pacjentów z różnorodną lokalizacją guza w trzustce w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 8. Częstości pacjentów operowanych i nie operowanych z powodu guza trzustki w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 9. Częstości objawów klinicznych w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 10. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 11. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 12. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 13. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 14. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 15. Częstości pacjentów mających i nie mających spadek masy ciała w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 16. Częstości objawów klinicznych w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 17. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 18. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 19. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 20. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 21. Częstości pacjentów mających i nie mających spadek masy ciała w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych (A) oraz w grupie pacjentów nieleczonych (B).

Rysunek 22. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 23. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 24. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 25. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 26. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 27. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 28. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 29. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w pierwszym badaniu.

Rysunek 30. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 31. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 32. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 33. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 34. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 35. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 36. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 37. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 38. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 39. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 40. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 41. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 42. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 43. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 44. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 45. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 46. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu TSH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 47. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT4 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 48. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu FT3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 49. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu ACTH w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 50. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kortyzolu w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 51. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu witaminy D3 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 52. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu parametru IGF-1 w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 53. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych w drugim badaniu.

Rysunek 54. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 55. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 56. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 57. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 58. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 59. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 60. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 61. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 62. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 63. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 64. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 65. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 66. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 67. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 68. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 69. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 70. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 71. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 72. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 73. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 74. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 75. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 76. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 77. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 78. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 79. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 80. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 81. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 82. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 83. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 84. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy duszności w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 85. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w pierwszym badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 86. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 87. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 88. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 89. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 90. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 91. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy bólu brzucha w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 92. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy biegunki w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 93. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy zaczerwienienia twarzy w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 94. Częstości pacjentów mających i nie mających objawy kołatania serca w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 95. Częstości pacjentów mających i nie mających utratę wagi w drugim badaniu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 96. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 97. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 98. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 99. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 998571 typu AG (A), z polimorfizmem rs 998571 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 998571 typu AA (C).

Rysunek 100. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 101. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 102. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów leczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 103. Częstości pacjentów z przerzutami oraz bez przerzutów guza po roku czasu w grupie pacjentów nieleczonych z polimorfizmem rs 1466113 typu CG (A), z polimorfizmem rs 1466113 typu GG (B) oraz z polimorfizmem rs 1466113 typu CC (C).

Rysunek 104. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie wielkości guza w grupie pacjentów leczonych i grupie pacjentów nieleczonych.

Rysunek 105. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu chromograniny w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 106. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu gastryny w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

Rysunek 107. Średnie i odchylenia standardowe w zakresie poziomu kwasu 5HIAA w pierwszym oraz w drugim badaniu w grupie pacjentów leczonych.

XII Piśmiennictwo

1. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, Bałdys-Waligórska A, Bednarczuk T, Bolanowski M, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):79–110.
2. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology.* 2004;80(6):394–424.
3. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):139–43.
4. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004 Jun;25(3):458–511.
5. Belli SH, Oneto A, Aranda C, O'Connor JM, Domenichini E, Roca E, et al. Chromogranin A as a biochemical marker for the management of neuroendocrine tumors: a multicenter study developed in Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009 Sep;39(3):184–9.
6. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Aug 15;12(8):791–807.
7. Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid Syndrome: A Review. *Cureus.* 12(3):e7186.
8. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D, Jarząb B, Jarząb M, Kunikowska J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2013;64(6):418–43.
9. Puliani G, Di Vito V, Feola T, Sesti F, Centello R, Pandozzi C, et al. NETest: A Systematic Review Focusing on the Prognostic and Predictive Role. *Neuroendocrinology.* 2022;112(6):523–36.
10. Modlin IM, Kidd M, Malczewska A, Drozdov I, Bodei L, Matar S, et al. The NETest: The Clinical Utility of Multigene Blood Analysis in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Sep;47(3):485–504.
11. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol.* 2020 May 21;26(19):2305–22.
12. Malczewska A, Kos-Kudła B, Kidd M, Drozdov I, Bodei L, Matar S, et al. The clinical applications of a multigene liquid biopsy (NETest) in neuroendocrine tumors. *Adv Med Sci.* 2020 Mar;65(1):18–29.

13. Öberg K, Califano A, Strosberg JR, Ma S, Pape U, Bodei L, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood. *Ann Oncol.* 2020 Feb;31(2):202–12.
14. Malczewska A, Witkowska M, Wójcik-Giertuga M, Kuśnierz K, Bocian A, Walter A, et al. Prospective Evaluation of the NETest as a Liquid Biopsy for Gastroenteropancreatic and Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors: An ENETS Center of Excellence Experience. *Neuroendocrinology.* 2021;111(4):304–19.
15. Kidd M, Modlin IM, Bodei L, Drozdov I. Decoding the Molecular and Mutational Ambiguities of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasm Pathobiology. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan 12;1(2):131–53.
16. Walczyk J, Sowa-Staszczak A. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound. *J Ultrason.* 2019 Nov;19(78):228–35.
17. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R, Lassandro F, Giorgio A, Bianco A, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2017 Dec;40(12):1373–80.
18. Franchellucci G, Andreozzi M, Carrara S, De Luca L, Auriemma F, Paduano D, et al. Contrast Enhanced EUS for Predicting Solid Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade and Aggressiveness. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 9;13(2):239.
19. Hiramoto JS, Feldstein VA, LaBerge JM, Norton JA. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas; discussion 1025-6. *Arch Surg.* 2001 Sep;136(9):1020–5.
20. Marcal LP, Patnana M, Bhosale P, Bedi DG. Intraoperative abdominal ultrasound in oncologic imaging. *World J Radiol.* 2013 Mar 28;5(3):51–60.
21. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy.* 2010 Aug;42(8):664–71.
22. Frilling A, Smith G, Clift AK, Martin J. Capsule endoscopy to detect primary tumour site in metastatic neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2014 Nov;46(11):1038–42.
23. Fukumoto A, Manabe N, Tanaka S, Yamaguchi T, Matsumoto Y, Chayama K. Usefulness of EUS with double-balloon enteroscopy for diagnosis of small-bowel diseases. *Gastrointest Endosc.* 2007 Mar;65(3):412–20.
24. Kim S, Marcus R, Wells ML, Sheedy SP, Hansel SL, Bruining DH, et al. The evolving role of imaging for small bowel neuroendocrine neoplasms: estimated impact of imaging and disease-free survival in a retrospective observational study. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Mar;45(3):623–31.
25. Horton KM, Fishman EK. The current status of multidetector row CT and three-dimensional imaging of the small bowel. *Radiol Clin North Am.* 2003 Mar;41(2):199–212.

26. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznek R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jul;151(1):15–27.
27. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, Keutgen XM, Hallet J, Drebin JA, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2020 Jan;49(1):1–33.
28. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, Bednarczuk T, Bolanowski M, Borowska M, et al. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. *Endokrynologia Polska*. 2022;73(3):387–454.
29. Kalra MK, Maher MM, Mueller PR, Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *Br J Radiol*. 2003 Dec;76(912):857–65.
30. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000 Mar;27(3):273–82.
31. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct;34(10):1617–26.
32. Etchebehere ECS de C, de Oliveira Santos A, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, ^{99m}Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. *J Nucl Med*. 2014 Oct;55(10):1598–604.
33. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, Kundra V. Imaging Features of Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract. *American Journal of Roentgenology*. 2013 Oct;201(4):773–86.
34. Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikołajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (⁶⁸Ga)DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012 Nov;37(11):1052–7.
35. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182–8.
36. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer*. 2008;15(2):409–27.
37. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-130.

38. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–71.
39. 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):135–81.
40. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. 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):1770–86.
41. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol*. 2019 Jan;26(1):13–30.
42. Giesel FL, Wulfert S, Zechmann CM, Haberkorn U, Kratochwil C, Flechsig P, et al. Contrast-enhanced ultrasound monitoring of perfusion changes in hepatic neuroendocrine metastases after systemic versus selective arterial 177Lu/90Y-DOTATOC and 213Bi-DOTATOC radioreptide therapy. *Exp Oncol*. 2013 Jun;35(2):122–6.
43. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jun 21;19(23):3678–84.
44. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021 Mar;146:56–73.
45. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, et al. 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.
46. Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. In: Sturgeon C, editor. *Endocrine Neoplasia* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2010 [cited 2023 Mar 25]. p. 235–52. (o leczeniu i badaniach nad rakiem). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0857-5_13
47. Jensen RT, Ito T. Gastrinoma. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2023 Mar 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279075/>
48. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2372–7.
49. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844–60.

50. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255–65.
51. Mansour JC, Chavin K, Morris-Stiff G, Warner SG, Cardona K, Fong ZV, et al. Management of asymptomatic, well-differentiated PNETs: results of the Delphi consensus process of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB (Oxford)*. 2019 May;21(5):515–23.
52. Massironi S, Conte D, Sciola V, Spampatti MP, Ciafardini C, Valenti L, et al. Plasma Chromogranin A Response to Octreotide Test: Prognostic Value for Clinical Outcome in Endocrine Digestive Tumors. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2010 Sep;105(9):2072.
53. Cloyd JM, Wiseman JT, Pawlik TM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2020 Jun;11(3):590–600.
54. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2019 Sep;51(9):836–42.
55. Imperatore N, de Nucci G, Mandelli ED, de Leone A, Zito FP, Lombardi G, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endosc Int Open*. 2020 Dec;8(12):E1759–64.
56. Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Apr 27;7(4):52–9.
57. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res*. 2020 May 1;26(9):2124–30.
58. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, Bellizzi AM, Bergsland EK, O’Dorisio TM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2020 Aug;49(7):863–81.
59. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, Elnekave E, Saeger W, Ravkin Y, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones (Athens)*. 2016 Apr;15(2):271–6.
60. Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2963–8.
61. Xu J, Shen L, Bai C, Wang W, Li J, Yu X, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1489–99.
62. Rogowski W, Wachuła E, Gorzelak A, Lebidzińska A, Sulżyc-Bielicka V, Iżycka-Świeszewska E, et al. Capecitabine and temozolomide combination for treatment of high-

grade, well-differentiated neuroendocrine tumour and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma - retrospective analysis. *Endokrynol Pol.* 2019;70(4):313–7.

63. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011 Jan 15;117(2):268–75.
64. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):152–60.
65. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020 Jan;21(5):1682.
66. Patel YC, Srikant CB. Somatostatin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 1997 Dec;8(10):398–405.
67. Vanetti M, Kouba M, Wang X, Vogt G, Höllt V. Cloning and expression of a novel mouse somatostatin receptor (SSTR2B). *FEBS Lett.* 1992 Oct 26;311(3):290–4.
68. Hu Y, Ye Z, Wang F, Qin Y, Xu X, Yu X, et al. Role of Somatostatin Receptor in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Development, Diagnosis, and Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:679000.
69. Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp HJ, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature. *Pharmacol Rev.* 2018 Oct;70(4):763–835.
70. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med.* 1996 Jan 25;334(4):246–54.
71. Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. *J Nucl Med.* 2017 Sep;58(Suppl 2):61S-66S.
72. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol.* 2008 May 14;286(1–2):69–74.
73. Bedyńska, S., Cypriańska, M. *Statystyczny drogowskaz. Praktyczny poradnik analizy danych w naukach społecznych na przykładach z psychologii.* Wydawnictwo Akademickie Sedno; 2007.
74. Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin.* 1992;112:155–9.
75. Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, Oliver T, Starr J, Gudmundsdottir H, et al. Survival and Incidence Patterns of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Over the Last 2 Decades: A SEER Database Analysis. *The Oncologist.* 2022 Jul 1;27(7):573–8.
76. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1469–92.

77. Martel G, Dutar P, Epelbaum J, Viollet C. Somatostatinergic systems: an update on brain functions in normal and pathological aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:154.
78. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012 Feb;95(2):98–119.
79. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005 May;152(5):757–67.
80. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Mazzotta E, Brocchi E, Pezzilli R, et al. Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2005 Sep 9;11(35):5423.
81. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic Options for Gastrointestinal Carcinoids. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 May 1;4(5):526–47.
82. O’Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouché O, Catus F, et al. Treatment of carcinoid syndrome. *Cancer*. 2000;88(4):770–6.
83. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, Gomez-Panzani E, Fisher GA. Evaluation of Lanreotide Depot/Autogel Efficacy and Safety as a Carcinoid Syndrome Treatment (Elect): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Endocrine Practice*. 2016 Jan 1;22(9):1068–80.
84. Ruzsniewski P, Valle JW, Lombard-Bohas C, Cuthbertson DJ, Perros P, Holubec L, et al. Patient-reported outcomes with lanreotide Autogel/Depot for carcinoid syndrome: An international observational study. *Digestive and Liver Disease*. 2016 May 1;48(5):552–8.
85. Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Chrisoulidou A, Kalogeris N, Kanakis G, et al. The Role of Somatostatin Analogues in the Control of Diarrhea and Flushing as Markers of Carcinoid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2023 Feb;13(2):304.
86. Meyer T, Caplin M, Khan MS, Toumpanakis C, Shetty S, Ramage JK, et al. Circulating tumour cells and tumour biomarkers in functional midgut neuroendocrine tumours. *Journal of Neuroendocrinology*. 2022;34(4):e13096.
87. Tellez MR, Mamikunian G, O’Dorisio TM, Vinik AI, Woltering EA. A single fasting plasma 5-HIAA value correlates with 24-hour urinary 5-HIAA values and other biomarkers in midgut neuroendocrine tumors (NETs). *Pancreas*. 2013 Apr;42(3):405–10.
88. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1997 [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/119779/pdf>

89. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klohe KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, 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 Oct 1;27(28):4656–63.
90. Kolasińska-Ćwikła A. Anti-proliferative effect of somatostatin analogues in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Oncology in Clinical Practice*. 2015;11(5):272–5.
91. Godara A, Siddiqui NS, Byrne MM, Saif MW. The safety of lanreotide for neuroendocrine tumor. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019 Jan 2;18(1):1–10.
92. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224–33.
93. Paragliola RM, Prete A, Papi G, Torino F, Corsello A, Pontecorvi A, et al. Clinical utility of lanreotide Autogel® in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Oct 25;10:3459–70.
94. Kumar U, Sasi R, Suresh S, Patel A, Thangaraju M, Metrakos P, et al. Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1-5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis. *Diabetes*. 1999 Jan;48(1):77–85.
95. Hauge-Evans AC, King AJ, Carmignac D, Richardson CC, Robinson ICAF, Low MJ, et al. Somatostatin secreted by islet delta-cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function. *Diabetes*. 2009 Feb;58(2):403–11.
96. Shimatsu A, Nakamura A, Takahashi Y, Fujio S, Satoh F, Tahara S, et al. Preoperative and long-term efficacy and safety of lanreotide autogel in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a multicenter, single-arm, phase 3 study in Japan. *Endocr J*. 2021 Jul 28;68(7):791–805.
97. Hofland LJ, Lamberts SWJ, Feelders RA. Role of somatostatin receptors in normal and tumoral pituitary corticotropic cells. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:11–6.
98. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Tarabuzzi R, Torta M, Mari M, et al. Effects of the somatostatin analog lanreotide on the circulating levels of chromogranin-A, prostate-specific antigen, and insulin-like growth factor-1 in advanced prostate cancer patients. *Prostate*. 2001 May 15;47(3):205–11.
99. Yang XO, Li JN, Qian JM, Yang H, Chen Q, Lu L. [The diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumors]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011 Feb;50(2):124–7.
100. Pulvirenti A, Rao D, Mcintyre CA, Gonen M, Tang LH, Klimstra DS, et al. Limited role of Chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB*. 2019 May 1;21(5):612–8.
101. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A—Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep 1;17(9):2427–43.

102. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, Van Uum SHM. Effect of Short-Term Proton Pump Inhibitor Treatment and Its Discontinuation on Chromogranin A in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Sep 1;97(9):E1731–5.
103. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*. 1996 Nov 1;39(5):649–53.
104. Mirakhur B, Pavel ME, Pommier RF, Fisher GA, Phan AT, Massien C, et al. BIOCHEMICAL RESPONSES IN SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS: POOLED ANALYSIS OF 2 PHASE 3 TRIALS. *Endocr Pract*. 2018 Aug 7;
105. Joish VN, Shah S, Tierce JC, Patel D, McKee C, Lapuerta P, et al. Serotonin levels and 1-year mortality in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2019 Apr;15(12):1397–406.
106. Lenchner JR, Santos C. Biochemistry, 5 Hydroxyindoleacetic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551684/>
107. Gallo M, Ruggeri RM, Muscogiuri G, Pizza G, Faggiano A, Colao A, et al. Diabetes and pancreatic neuroendocrine tumours: Which interplays, if any? *Cancer Treat Rev*. 2018 Jun;67:1–9.
108. Orskov L, Møller N, Bak JF, Pørksen N, Schmitz O. Effects of the somatostatin analog, octreotide, on glucose metabolism and insulin sensitivity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1996 Feb;45(2):211–7.
109. Fasano CJ, O'Malley G, Dominici P, Aguilera E, Latta DR. Comparison of octreotide and standard therapy versus standard therapy alone for the treatment of sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med*. 2008 Apr;51(4):400–6.
110. Ni K, Yang JY, Baeg K, Leiter AC, Mhango G, Gallagher EJ, et al. Association between somatostatin analogues and diabetes mellitus in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis of 5235 patients. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021 Oct;4(5):e1387.
111. Qiu W, Christakis I, Silva A, Bassett RL, Cao L, Meng QH, et al. Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon, and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Sep;85(3):400–7.
112. Sotos-Prieto M, Guillén M, Guillem-Sáiz P, Portolés O, Corella D. The rs1466113 polymorphism in the somatostatin receptor 2 gene is associated with obesity and food intake in a Mediterranean population. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(2):124–31.
113. Filopanti M, Ronchi C, Ballarè E, Bondioni S, Lania AG, Losa M, et al. Analysis of Somatostatin Receptors 2 and 5 Polymorphisms in Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Aug 1;90(8):4824–8.

114. Sutton BS, Palmer ND, Langefeld CD, Xue B, Proctor A, Ziegler JT, et al. Association of SSTR2 Polymorphisms and Glucose Homeostasis Phenotypes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study. *Diabetes*. 2009 Jun;58(6):1457–62.
115. Laer K, Vennemann M, Rothamel T, Klintschar M. Association between polymorphisms in the P2RY1 and SSTR2 genes and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med*. 2013 Nov 1;127(6):1087–91.
116. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *European Journal of Endocrinology*. 2004 Mar 1;150(3):299–303.
117. Modlin IM, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Jan 1;30(1):59–77.