PORADNIK DLA PACJENTÓW

z nowotworami neuroendokrynnymi wywodzącymi się z układu pokarmowego (GEP-NEN)

OBJAWY
DIAGNOSTYKA
DIETA
LECZENIE

dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Wydanie I, 2015

Spis treści

5 Wstęp
6 Nowotwory neuroendokrynne - choroba i jej objawy
10 Diagnostyka nowotworów neuroendokrynnych
28 Dieta
30 Leczenie
35 Posłowie

Wstęp

Nowotwory neuroendokrynne (NEN) to rzadkie i nietypowe nowotwory występujące w 70% przypadków w układzie pokarmowym w jelitach, żołądku i trzustce. Ich diagnostyka jest trudna i długotrwała.

Dzieje się tak, ponieważ nowotwory neuroendokrynne mogą dawać różne dolegliwości w zależności od stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji oraz od aktywności hormonalnej.

Objawy mogą również imitować inne choroby, takie jak wrzody przewodu pokarmowego, kamica żółciowa, czy też zespół jelita drażliwego. W efekcie pacjenci leczeni są z powodu innych schorzeń lub też próbują samodzielnie łagodzić przykre dolegliwości. Dlatego też, tak ważna jest świadomość istnienia choroby, jej przebiegu i objawów.

W przypadku każdego nowotworu prawidłowa diagnoza i dobór właściwego leczenia daje szansę na skuteczne zahamowanie choroby i poprawę jakości życia pacjentów.

Niniejszy Poradnik poświęcony jest właśnie tematyce nowotworów neuroendokrynnych.

Znajdą tu Państwo charakterystykę tych nowotworów i ich objawy oraz praktyczne wskazówki pomocne na etapie diagnostyki oraz leczenia.

Wierzymy, że materiał będzie pomocny i przybliży Państwu w znaczącym stopniu tę problematykę.

Nowotwory neuroendokrynne - choroba i jej objawy

Nowotwory neuroendokrynne należą do rzadkich nowotworów stanowiących zaledwie 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Ich leczeniem zajmują się wyspecjalizowane zespoły lekarskie składające się z endokrynologów, onkologów klinicznych, chirurgów onkologicznych, medyków nuklearnych, radiologów, patologów i gastrologów.

Co to są nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP-NEN)?

Nowotwory neuroendokrynne (zwane również w literaturze guzami neuroendokrynnymi) tworzą różnorodną grupę bardzo rzadkich nowotworów wywodzących się z komórek neuroendokrynnych. Komórki te obecne są w całym organizmie, jako:

- skupiska komórek w trzustce,
- rozproszony system komórek endokrynnych w nabłonku układu pokarmowego.

Komórki te mają zdolność wytwarzania i wydzielania substancji aktywnych takich jak hormony, aminy biogenne i inne substancje czynne.

Wśród nowotworów neuroendokrynnych wyróżniamy nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (zwane guzami neuroendokrynnymi układu pokarmowego, GEP-NEN), które stanowią aż 70%

wszystkich nowotworów neuroendokrynnych oraz zaledwie 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego.

Zachorowalność na nowotwory neuroendokrynne wynosi 2-5 przypadków na 100 000 osób na rok.

Czy nowotwory neuroendokrynne są rakami?

Tak, w szerokim rozumieniu są to raki, gdyż mogą dawać przerzuty. Jednak ich przebieg jest różny - od stosunkowo łagodnego wzrostu lokalnego do agresywnego rozrostu szybko tworzącego przerzuty. Powoduje to, że rokowanie jest różne i zależy od wielu czynników, a odsetki 5-letnich przeżyć mieszczą się w szerokim zakresie od 15% do 95%.

Rokowanie zależy od rodzaju nowotworu neuroendokrynnego i jego złośliwości określonej na podstawie badania histopatologicznego i stopnia zaawansowania choroby.

U kogo częściej występują nowotwory neuroendokrynne?

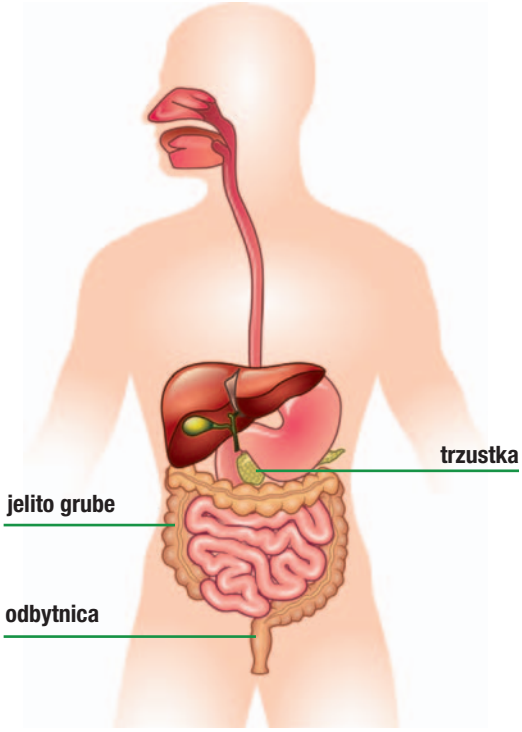
Nowotwory neuroendokrynne podobnie często rozpoznawane są u kobiet i mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada po 50 r.ż.

Jedynie nowotwory neuroendokrynne wyrostka robaczkowego rozpoznawane są częściej u ludzi młodych w wieku poniżej 30 lat.

Gdzie najczęściej rozpoznaje się nowotwory neuroendokrynne?

Ponad 30% GEP-NEN stanowią rakowiaki, czyli guzy jelita cienkiego lub początkowej części jelita grubego. Najczęściej wykrywane są przypadkowo podczas operacji jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego lub w chwili rozpoznania przerzutów, głównie do wątroby.

Drugim, co do częstości umiejscowieniem GEP-NEN są odbytnica (30%) i pozostała część jelita grubego (17%), kolejnym zaś-trzustka (12-15%).



Jakie mogą być objawy nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego?

Objawy kliniczne nowotworów neuroendokrynnych są niecharakterystyczne i często towarzyszą innym, znacznie częstszym chorobom układu pokarmowego.

Niestety jest to także przyczyną późnego rozpoznania tych nowotworów.

Nowotwory neuroendokrynne dzielimy na:

- nowotwory neuroendokrynne niewydzielające (hormonalnie nieczynne),
- nowotwory neuroendokrynne wydzielające (hormonalnie czynne).

Co to znaczy, że guz/nowotwór neuroendokrynny jest niewydzielający i jakie są jego objawy?

Nowotwory neuroendokrynne niewydzielające są częstsze niż nowotwory wydzielające i stanowią ok. 65-85% wszystkich przypadków GEP-NEN.

Objawy kliniczne nowotworów niewydzielających, związane są z samym guzem, uciskiem, rzadziej naciekaniem struktur sąsiadujących, a także występowaniem przerzutów odległych, często do wątroby.

Najczęstszym objawem jest niecharakterystyczny ból w jamie brzusznej, utrzymujący się miesiącami, a nawet latami.

Dolegliwości bólowe są spowodowane:

- miejscowym, zwykle powolnym wzrostem guza,
- przemijającą niedrożnością jelit.

Często obserwuje się też: nudności, wymioty, brak apetytu, niedokrwistość w przebiegu przewlekłego krwawienia, biegunki, mogą pojawić się również zaparcia.

Co to znaczy, że guz/nowotwór neuroendokrynny jest czynny hormonalnie?

Oznacza to, że nowotwór/guz neuroendokrynny może produkować substancje dające różne objawy choroby. Częstsze występowanie objawów, zależnych od aktywnych substancji, obserwuje się u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki oraz pochodzącymi z jelita cienkiego, wyrostka robaczkowego i początkowego odcinka jelita grubego, niż u pacjentów z innymi lokalizacjami tego nowotworu.

Objawy kliniczne nowotworów neuroendokrynnych wydzielających (hormonalnie czynne GEP-NEN)	
Rakowiak	• zespół rakowiaka: zaczerwienienie twarzy i/lub górnej połowy ciała (flushing), bez towarzyszącego pocenia się (70%), • biegunka (50%) po posiłkach, napadowy ból brzucha (40%), • objawy astmatyczne: uczucie duszności, świsty, • rzadziej: łzawienie oczu, wodnisty katar, kołatanie serca, • obecność poszerzonych drobnych naczyń krwionośnych, potocznie określanych jako pajączki naczyniowe głównie na twarzy.
Insulinoma	• bóle, zawroty głowy, podwójne widzenie, • zaburzenia zachowania koncentracji, śpiączka, • pocenie, osłabienie, uczucie głodu, mdłości, drżenie mięśni, niepokój, kołatanie serca.
Gastrinoma	• bóle brzucha (75-98%), • biegunka (30-73%), • krwawienie z przewodu pokarmowego (44-75%), zgaga (44-56%), • chudnięcie (7-53%), • nudności/wymioty (12-30%), • refluks przełykowy o ciężkim przebiegu, nawracające owrzodzenia przełyku i żołądka, dwunastnicy o nietypowej lokalizacji.
Glukagonoma	• nekrolityczny rumień wędrujacy, • utrata masy ciała, • cukrzyca, • zapalenie w jamie ustnej, • biegunka, • epizody zakrzepowo-zatorowe.
VIP-oma	• zespół Vernera-Morrisona: obfita wodnista biegunka hipokaliemia, achlorhydria.
Somatostatinoma	• kamica żółciowa, utrata masy ciała, biegunka i stolce tłuszczowe, cukrzyca.
Zespoły ektopowego wydzielania hormonów	• zespół Cushinga, • akromegalia.

Diagnostyka nowotworów neuroendokrynnych

Badania diagnostyczne są bardzo istotnym elementem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Dzięki badaniom możemy dowiedzieć się, jaka jest biologia nowotworu, w jakim stadium zaawansowania jest choroba i jakie należy zastosować postępowanie terapeutyczne.

1. BADANIA LABORATORYJNE

W przypadku nowotworów neuroendokrynnych wydzielających (hormonalnie czynnych) pacjent zostanie skierowany do wyspecjalizowanego ośrodka celem przeprowadzenia diagnostyki potwierdzającej dany typ hormonalnie czynnego nowotworu.

Badania hormonalne

Najczęściej spotykane rodzaje wydzielanych hormonów oraz wykaz najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych:

Nowotwór neuroendokrynny wydzielający	Badania laboratoryjne
Rakowiak	5-HIAA (kwas 5-hydroksyindolooctowy) w dobowej zbiórce moczu; Chromogranina A; Serotonina, gdy oznaczenia 5-HIAA nie są jednoznaczne;
Insulinoma	Glikemia, insulina, C-peptyd, Chromogranina A;
Gastrinoma	Gastryna, Chromogranina A;
Glukagonoma	Glukagon, enteroglukagon, Chromogranina A;
VIP-oma	VIP (wazoaktywny peptyd jelitowy), Chromogranina A;
Somatostatinoma	Somatostatyna, Chromogranina A;

Oznaczenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w Dobowej Zbiórce Moczu (DZM)

Aby badanie zostało wykonane poprawnie, należy pamiętać o wprowadzeniu przed badaniem odpowiedniej diety.

Brak utrzymania diety może wpłynąć na fałszywie wysoki wynik badania!

Na 2-4 dni przed badaniem należy wyeliminować z diety wymienone poniżej produkty i w miarę możliwości unikać niektórych leków.

PAMIĘTAJ!
NA 2-4 DNI PRZED BADANIEM 5-HIAA

Unikaj leków takich jak:
- aspiryna, inhibitory MAO,
- imipramina, α-metyldopa, L-dopa.

Wyeliminuj z diety:
- owoce cytrusowe i soki owocowe (banany, kiwi, awokado, ananasy),
- śliwki,
- sok pomidorowy,
- orzeszki,
- wanilia,
- czekolada,
- kofeina (kawa),
- pieczywo cukiernicze,
- ciasta,
- duże ilości warzyw.

Jak poprawnie wykonać DZM w celu oznaczenia kwasu hydroksyindolooctowego (5-HIAA)?

Mocz do DZM należy zbierać przez 24 godziny do jednego pojemnika tak, aby po 24 godzinach móc odczytać dokładnie objętość moczu z całej doby.

Kwas solny
Badanie na obecność kwasu 5-HIAA w DZM wymaga zakwaszenia moczu małą ilością kwasu solnego (HCl). Dlatego też z laboratorium otrzymają Państwo buteleczkę z kwasem solnym, który należy wlać do naczynia na mocz jeszcze przed oddaniem do niego moczu.

Dzień pierwszy:

- pierwszą poranną porcję moczu należy oddać do toalety,
- drugą dzienną porcję moczu należy dolewać ostrożnie do pojemnika zawierającego kwas solny pamiętając o zachowaniu szczególnej ostrożności – należy trzymać twarz odpowiednio daleko od pojemnika ze względu na niebezpieczne opary roztworu kwasu solnego,
- wszystkie kolejne porcje moczu należy zbierać do pojemnika,
- kwas solny po rozcieńczeniu moczem nie stwarza już zagrożenia.

UWAGA! Zachowaj szczególną ostrożność podczas pracy z kwasem solnym.

Skażenie skóry: w przypadku rozlania zawartości kwasu solnego na skórę należy szybko przemyć skórę dużą ilością letniej wody, najlepiej bieżącej. Nie stosować mydła. Założyć na oparzenie jałowy opatrunek.

Skażenie oczu: przemyć oczy dużą ilością bieżącej wody. Niezwłocznie udać się do okulisty.

Dzień Drugi:

- drugiego dnia należy dolać pierwszy poranny mocz do całej zbiórki moczu z dnia poprzedniego.

Po zakończeniu DZM należy mocz zamieszać, a następnie pobrać ok. 50-100 ml moczu do standardowego plastikowego pojemnika, owinąć go papierem aby chronić przed światłem i dostarczyć do laboratorium.

Chromogranina A (CgA)

Co to jest Chromogranina A i po co ją oznaczać?

Chromogranina A (CgA) jest najczęściej oznaczanym nieswoistym markerem GEP-NEN, czyli substancją wydzielaną przez nowotwór neuroendokrynny wydzielający.

Termin „nieswoisty" oznacza, że nie jest to marker w 100% charakterystyczny tylko dla tego typu choroby i nie zawsze będzie on nieprawidłowy pomimo choroby.

Co oznacza wynik dodatni badania?

Wynik dodatni badania oznacza, że nowotwór produkuje serotoninę, której nadmiar jest odpowiedzialny za objawy zespołu rakowiaka (patrz tabela) oraz między innymi także za włóknienie otrzewnej, uszkodzenie serca pod postacią włóknienia zastawek prawej komory, co może prowadzić do niewydolności serca.

Oznaczenie tego markera zleca się w trakcie trwania choroby w pewnych odstępach czasu w celu oceny skuteczności leczenia oraz monitorowania ewentualnych nawrotów choroby.

Jak prawidłowo przygotować się do badania?

Na 7-14 dni przed oznaczeniem CgA należy przerwać leczenie inhibitorami pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol i inne tego typu leki).

Na 24 godziny przed badaniem należy przerwać leczenie antagonistami receptora H2 (ranitydyna).

Jak zostanie wykonane badanie?

W celu oznaczenia Chromograniy A (CgA) pobierana jest krew żylna.

Badanie wykonywane jest na czczo, co najmniej po 8-9 godzinnej przerwie w jedzeniu. W dniu poprzednim zalecana jest lekka kolacja.

Co jeszcze należy wiedzieć o poziomie chromograniny A we krwi?

Warto zaznaczyć, że stężenie CgA może być zwiększone również w innych chorobach, takich jak:

- niewydolność nerek,
- niewydolność krążenia,
- nieleczone nadciśnienie tętnicze, ciąża,
- akromegalia, hiperkortyzolemia,
- przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka typu A,
- gruczolaki przytarczyc, choroby zapalne jelit,
- reumatoidalne zapalenie stawów ze znacznym stężeniem czynnika reumatoidalnego,
- choroba Parkinsona,
- nowotwory wątroby, trzustki, okrężnicy, piersi, nerki, gruczołu krokowego lub jajnika.

Nieprawidłowe wyniki fałszywie dodatnie bywają również spowodowane przewlekłym przyjmowaniem niektórych leków stosowanych powszechnie „osłonowo na żołądek" - głównie inhibitorami pompy protonowej, w mniejszym stopniu antagonistami receptora H2.
Dlatego przed oznaczeniem CgA należy przerwać leczenie inhibitorami pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol i inne tego typu leki) na 7-14 dni, zaś antagonistami receptora H2 (ranitydyna) na 24 godziny.

Swoista enolaza neuronalna (NSE)

Innym markerem jest swoista enolaza neuronalna (NSE), której zwiększone stężenie obserwuje się w nowotworach neuroendokrynnych wykazujacych dużą złośliwość. Stężenie NSE jest czynnikiem rokowniczym.

Co oznacza wynik badania CgA?

Podwyższone stężenie chromograniny A (CgA) u pacjenta z objawami charakterystycznymi dla nowotworu neuroendokrynnego może wskazywać na obecność nowotworu, ale nie pozwala określić ani jego rodzaju, ani lokalizacji.

- Jeżeli podwyższone stężenie CgA spada po podjęciu leczenia, oznacza to, że leczenie jest skuteczne.
- Jeżeli w trakcie leczenia, podczas kolejnych pomiarów, stężenie chromograniny A wrasta, może to oznaczać postęp choroby.
- Należy jednak pamiętać o możliwych wynikach fałszywie dodatnich powodujących nieprawdziwy wzrost poziomu chromograniny A.

2. BADANIA OBRAZOWE

Rodzaj badań obrazowych zleca lekarz prowadzący. Badania obrazowe pozwalają na:

- lokalizację punktu wyjścia nowotworu (ogniska pierwotnego nowotworu),
- określenie stopnia zaawansowania choroby: czy są zmiany rozsiane czy też nie,
- ustalenie optymalnego leczenia (kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego lub nie),
- monitorowanie skuteczności leczenia w przypadku rozsianej choroby.

Badanie USG

Jednym z rodzajów badań obrazowych jest badanie USG, pokazujące strukturę badanego obszaru ciała.

Badanie USG jest podstawowym i bardzo szeroko dostępnym badaniem, nieobciążającym pacjenta. Często wykonywane jest jako badanie pierwszego wyboru.

Wyniki badania USG zależą w dużej mierze od doświadczenia lekarza.

Badanie to ma raczej większe znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do wątroby niż w poszukiwaniu ogniska pierwotnego nowotworu neuroendokrynnego.

Jak wykonuje się badanie USG?

Badanie USG wykonuje się w pozycji leżącej.

Lekarz pokrywa skórę specjalnym żelem umożliwiającym uzyskanie obrazu na monitorze. Żel ten jest obojętny dla skóry i łatwo zmywalny.

Czy są przeciwwskazania do wykonania badania USG?

Nie ma przeciwwskazań.

Jak należy przygotować się do badania USG jamy brzusznej?

1 dzień przed badaniem:

- Dieta lekkostrawna, z wyłączeniem surowych jarzyn, owoców, ciemnego pieczywa.
- Należy przyjmować preparat zawierający symetykon (np. Espumisan, Esputikon), w celu usunięcia powietrza z przewodu pokarmowego, gdyż stanowi ono przeszkodę dla ultradźwięków.

6 godzin przed badaniem:

- Nie przyjmować pokarmów.
- Nie przyjmować płynów gazowanych i słodzonych, kawy - wodę niegazowaną można pić w dowolnej ilości.
- Nie palić tytoniu, nie żuć gumy.

Badania endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia)

Badanie endoskopowe jest często jednym z pierwszych badań, które wykonywane jest w przypadku różnych dolegliwości sugerujących chorobę w przewodzie pokarmowym. Polega na wprowadzeniu aparatu endoskopowego przez jamę ustną do światła przełyku, żołądka i dwunastnicy (gastroskopia), bądź wprowadzeniu endoskopu do światła całego jelita grubego, a nawet do końcowego odcinka jelita cienkiego przez odbytnicę (kolonoskopia).

Badanie endoskopowe pozwala w sposób dokładny ocenić narządy wewnętrzne. W trakcie badania możliwe są zarówno endoskopowe usunięcia zmian polipowatych, jak i inne zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne.

Jak przebiega gastroskopia?

Przed wprowadzeniem endoskopu do jamy ustnej pacjenta, lekarz bądź pielęgniarka znieczula gardło poprzez użycie odpowiedniego środka znieczulającego w sprayu. Pozwoli to zmniejszyć odruch wymiotny i skupić się na spokojnym, głębokim oddychaniu.

Utrzymanie przez pacjenta właściwego rytmu oddechu sprawia, że badanie jest łatwiejsze dla pacjenta i pozwala lekarzowi na dokładniejsze zbadanie przewodu pokarmowego.

Jak przygotować się do badania gastroskopowego?

Na 8 godzin przed badaniem należy być na czczo. Na 4 godziny przed badaniem nie pić żadnych płynów, nie palić papierosów, ani żuć gumy.

Przed badaniem należy wyjąć protezy zębowe.

Zalecenia po gastroskopii

Przez 2 godziny po badaniu gastroskopii nie należy jeść, pić płynów oraz palić tytoniu.

Jeśli podczas badania zastosowane były środki znieczulające i/lub nasenne przeciwwskazane jest prowadzenie pojazdów przez kilka godzin po badaniu.

PRZED KOLONOSKOPIĄ KONIECZNIE ZGŁOŚ LEKARZOWI:

- nasilenie objawów choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienie tętnicze, tętniak aorty,
- cukrzycę, duszność w spoczynku, skłonność do krwawień (skaza krwotoczna),
- ciążę, krwawienie miesiączkowe występujące w dniu badania, uczulenie na leki,
- jaskrę, choroby psychiczne, wszelkie nagłe dolegliwości w czasie badania.

Jak należy przygotować się do badania kolonoskopowego?

Na 7 dni przed badaniem należy:

- Przerwać przyjmowanie preparatów żelaza.
- Osoby przyjmujące leki typu Aspiryna, Acard, Ticlid, itp. powinny przestać je przyjmować po wcześniejszej konsultacji z lekarzem, który zlecił stosowanie w/w leków.
- Osoby przyjmujące leki przeciwzakrzepowe Sintrom, Syncumar, Acenocumarol, Warfaryna - konieczny jest kontakt z lekarzem prowadzącym leczenie przeciwzakrzepowe i zmiana leków na heparynę niskocząsteczkową.

Trzeci i drugi dzień przed badaniem:

- Dieta lekkostrawna bez świeżych owoców, warzyw, ciemnego pieczywa i innych produktów z dużą zawartością błonnika.
- Nie należy spożywać w żadnej postaci owoców i warzyw pestkowych, takich jak winogrona, pomidory, kiwi, truskawki oraz pestek, siemienia lnianego i maku. Pestki i nasiona mogą przykleić się do powierzchni jelita i utrudniać ocenę w trakcie badania.
- Ze względu na to, że przyjmowanie preparatu przeczyszczającego rozpoczyna się w południe w dniu poprzedzającym badanie, należy tak zaplanować czas, aby móc od tego momentu do czasu zgłoszenia się na badanie pozostać w domu.

Dzień przed badaniem:

- Do południa dieta bez mleka, płynna - dokładnie zmiksowane zupy, tzw. zupa krem, kisiel, rosół.
- Nie należy pić soków owocowych i napojów gazowanych. Inne napoje można pić w dowolnej ilości.

Jeśli badanie jest przed południem:

W dniu poprzedzającym badanie w godzinach popołudniowych 14:00-15:00 należy rozpocząć picie roztworu środka przeczyszczającego przepisanego na recepcie przez lekarza.

Należy dokładnie zastosować się do wszystkich uwag zamieszczonych w ulotce dolekowej środka przeczyszczającego, przygotowującego pacjenta do badania:

- Bezwglednie należy przestrzegać zalecanej ilości płynów.
- Można pić dowolną ilość NIEGAZOWANEJ wody, słabej herbaty, herbat ziołowych.
- Od momentu rozpoczęcia picia roztworu leku przeczyszczającego nie należy jeść żadnych produktów stałych.

- Reakcją organizmu na przyjmowanie roztworu leku przeczyszczającego będą liczne wypróżnienia, na koniec treścią płynną.

W przypadku trudności z przygotowaniem się do badania, w szczególności w przypadku pogorszenia samopoczucia w trakcie przygotowania, konieczny jest kontakt z lekarzem.

W dniu badania:

- Należy być na czczo (bez żadnego jedzenia).
- Można pić wodę niegazowaną (chyba że badanie jest wykonane w znieczuleniu, wówczas można pić wodę tylko do minimum 4, a optymalnie 6 godzin przed badaniem).
- Stale przyjmowane leki można w tym okresie przyjąć popijając 1-2 łyżkami wody.

BADANIE KOLONOSKOPOWE W ZNIECZULENIU OGÓLNYM

Istnieje możliwość przeprowadzenia badania kolonoskopii w krótkim znieczuleniu ogólnym.

Lekarz kierujący na badanie może stwierdzić czy u pacjenta nie występują przeciwwskazania do badania w znieczuleniu ogólnym.

Przygotowanie do badania jest takie samo, jak opisano powyżej.

Czy są jakieś zalecenia po kolonoskopii?

Po zakończeniu badania zalecana jest dieta lekkostrawna.

W przypadku pojawienia się dyskomfortu, wzdęcia, kurczowych bólów brzucha należy przyjąć jeden z preparatów:

- Espumisan (3 x 2 tabletki),
- lub No-Spa (3 x 1 tabletka).

EUS (endosonografia)

Badanie to jest szczególnie przydatne w diagnostyce guzów trzustki ze względu na ich niewielkie rozmiary, w zmianach podśluzówkowych oraz w diagnostyce guzów w odbytnicy.

Badanie to polega na wprowadzeniu do przełyku, żołądka, dwunastnicy lub jelita grubego specjalnego endoskopu wyposażonego na końcu w miniaturową i jednocześnie bardzo dokładną głowicę USG.

Badający lekarz ma możliwość nie tylko oglądania zmian jak w klasycznej endoskopii, ale jednocześnie w obrazie USG może sprawdzić ich wewnętrzną strukturę.

Badanie wymaga przygotowania pacjenta tak, jak do innych badań endoskopowych, takich jak gastroskopia, kolonoskopia.

Badanie metodą Tomografii Komputerowej (TK)

Tomografia komputerowa jest to nieinwazyjne i niebolesne badanie diagnostyczne, wykorzystujące promieniowanie rentgenowskie.

Tomografia komputerowa jest obecnie podstawowym badaniem w diagnostyce onkologicznej zarówno w ocenie guza pierwotnego, jak i w ocenie stopnia zaawansowania choroby onkologicznej.

O zakresie badania tomografii komputerowej decyduje lekarz prowadzący pacjenta.

Przebieg badania tomografii komputerowej

Lekarz nadzorujący badanie lub technik je wykonujący powinien każdorazowo objaśnić choremu, na czym ono polega.

Podczas badania pacjent proszony jest o położenie się na ruchomym stole, który następnie wsuwa się do aparatu. Chory powinien przyjąć jak najwygodniejszą pozycję, ponieważ podczas badania należy leżeć nieruchomo przez kilkanaście minut.

W aparacie znajduje się głośnik i mikrofon, które umożliwiają komunikację lekarza z pacjentem.

Podczas wykonywania zdjęcia chory widzi świecącą się diodę – należy wtedy wstrzymać oddech. Badanie trwa zwykle około 15 minut.

Jak przygotować się do badania?

Na badanie metodą tomografii komputerowej pacjent powinien zgłosić się na czczo lub minimum 6 godzin po posiłku.

Zalecane jest wypicie około 1 litra płynów (woda niegazowana, słaba herbata).

Podczas badania dobrze mieć na sobie luźne, wygodne ubranie, pozbawione metalowych elementów, takich jak sprzączki, nity czy guziki, gdyż mogą zakłócać uzyskany obraz.

Jeśli badanie ma dotyczyć przewodu pokarmowego może być konieczne doustne przyjęcie tzw. środka cieniującego.

Czasem lekarz zaleca także zażycie środków hamujących ruchy perystaltyczne jelit. W dniu bada-

nia należy zażyć leki, które są stale przyjmowane przez pacjenta, popijając je małą ilością wody niegazowanej.

Należy pamiętać, aby zabrać ze sobą wcześniejsze wyniki badań.

Możliwe reakcje na środki kontrastowe

Podanie jodowych środków kontrastowych często stosowanych w tomografii komputerowej może niekiedy wywołać:

- zawroty głowy,
- swędzenie,
- uczucie gorąca,
- metaliczny smak w ustach,
- kołatanie serca.

Wystąpienie któregokolwiek z powyższych objawów należy natychmiast zgłosić personelowi.

PRZECIWWSKAZANIA DO BADANIA Z KONTRASTEM

- uczulenie na kontrast,
- ciąża,
- niewydolność nerek,
- nadczynność tarczycy,
- hormonalnie czynny guz nadnercza.

Zalecenia po tomografii komputerowej

Po zakończeniu badania w celu łatwiejszego wydalenia środka kontrastowego z organizmu zalecane jest spożywanie dużej ilości płynów (około 2,5 litra wody niegazowanej lub napojów niesłodzonych w ciągu następnych 24 godzin).

Można prowadzić samochód.

Co należy jeszcze wiedzieć?

Jeśli było wykonane poprzednio badanie tomografii komputerowej w innym ośrodku koniecznie trzeba przynieść płytę z nagranym wcześniejszym badaniem.

Badanie metodą Rezonansu Magnetycznego (MR)

W przypadku przeciwwskazań do badania metodą tomografii komputerowej istnieje możliwość wykonania badania rezonansu magnetycznego. Badanie to, można także wykorzystać w celu dokładnej diagnostyki i monitorowania choroby.

Jak przebiega badanie rezonansu magnetycznego (MR)?

Lekarz nadzorujący badanie lub technik je wykonujący powinien każdorazowo objaśnić choremu, na czym ono polega.

Badanie metodą rezonansu magnetycznego jest bezbolesne, chociaż może wywołać czasem uczucie lekkiego dyskomfortu, który związany jest z koniecznością pozostania przez kilkanaście - kilkadziesiąt minut w pozycji leżącej w zamkniętej tubie urządzenia.

W czasie badania pacjent słyszy pukający metaliczny dźwięk. Dźwięk ten trwa od kilku do kilkunastu minut, potem zanika, by po pewnym czasie pojawić się ponownie. Jest związany z prawidłowym działaniem urządzenia i nie powinien wywoływać lęku pacjenta.

Podczas badania wymagane jest leżenie w bezruchu - ma to wpływ na jakość wyników badania. W trakcie badania pacjent ma ciągłą możliwość kontaktu z lekarzami wykonującymi badanie i w każdej chwili, w sytuacji złego samopoczucia pacjenta badanie może zostać przerwane.

Jak przygotować się do badania?

Badanie metodą rezonansu magnetycznego nie wymaga specjalnego przygotowania. W celu dobrego nawodnienia organizmu, ze względu na możliwość użycia środka kontrastowego, należy wypić około 1 litra płynów (woda, słaba herbata).

Do badania należy przystąpić w luźnym ubraniu pozbawionym w szczególności metalowych elementów takich jak: guziki, pasek, zegarek, klucze,

PRZECIWWSKAZANIA DO BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO

- wszczepione urządzenia elektryczne, takie jak: defibrylator lub rozrusznik serca, neurostymulator, implant ślimakowy,
- obecność metalowych ciał obcych w tkankach miękkich (np. klipsów naczyniowych po operacjach laparoskopowych lub odłamki w sąsiedztwie naczyń, narządów miąższowych, gałek ocznych, płytki ortopedyczne, itp.),
- klaustrofobia (patologiczny lęk przed przebywaniem w zamkniętych, niedużych pomieszczeniach),
- nie zaleca się wykonywania badania u kobiet w I trymestrze ciąży.

karty płatnicze i telefon komórkowy (mogą ulec rozmagnesowaniu).

W przypadku badania głowy i oczodołów nie robimy makijażu i rezygnujemy z lakieru do włosów. Kosmetyki zawierają drobinki metali, które mogą zafałszować wyniki.

Zaraz po wykonaniu badania można prowadzić samochód, a przed badaniem wolno zażywać leki, ponieważ rezonans nie wpływa na ich działanie.

Badanie można wykonywać w każdym momencie cyklu miesięcznego, także w trakcie miesiączki.

Co należy zgłosić wykonującemu badanie?

Przed badaniem:

- posiadanie rozrusznika serca, metalowych klipsów lub innych metalowych części w organizmie,
- rozpoznanie wcześniej alergii lub wystąpienie w przeszłości jakichkolwiek reakcji uczuleniowych na leki lub środki kontrastowe,
- klaustrofobię,
- skłonności do krwawień (skaza krwotoczna) w przypadku stosowania dożylnych środków kontrastowych.

W czasie badania:

- wszelkie nagłe dolegliwości (np. uczucie klaustrofobii),
- jakiekolwiek objawy po podaniu dożylnego środka cieniującego (duszność, zawroty głowy, nudności).

WAŻNA INFORMACJA

Pacjenci z wstawionymi sztucznymi zastawkami serca, protezami ortopedycznymi, po wszczepieniu klipsów naczyniowych, po operacjach neurochirurgicznych lub naczyniowych muszą dostarczyć do Pracowni MR kompletną dokumentację medyczną dotyczącą zastosowanego leczenia, zawierającą opis zastosowanego implantu, jego typ oraz w szczególności materiału z jakiego został wykonany.

3. OBRAZOWANIE CZYNNOŚCIOWE

Scyntygrafia receptorów somatostatynowych

Scyntygrafia Receptorów Somatostatynowych (SRS) jest jedną z metod czynnościowego obrazowania diagnostycznego.

Polega na dożylnym wprowadzeniu do organizmu pacjenta preparatu diagnostycznego znakowanego radioizotopem, w wyniku czego następuje ocena aktywności receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek nowotworu neuroendokrynnego.

Znacząca większość nowotworów GEP-NEN charakteryzuje się wysoką obecnością wybranych receptorów somatostatynowych.

Podczas badania chory otrzymuje dożylnie niewielką dawkę preparatu diagnostycznego (syntetycznego analogu receptora somatostatynowego, znakowanego izotopem promieniotwórczym) w celu oceny metabolizmu zmian nowotworowych wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych - zgodnie z zaleceniem lekarza.

Izotopy promieniotwórcze użyte w badnaiu cechują się krótkim okresem półrozpadu - od 68 minut do 6,5 godziny.

Podawane są niewielkie dawki pozwalające na rejestrację obrazu przez specjalistyczną aparaturę diagnostyczną.

W związku z tym badania scyntygraficzne są badaniami nieinwazyjnymi, stwarzającymi niewielkie narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące.

Wskazania do wykonania scyntygrafii receptorów somatostatynowych:

- lokalizacja guzów pierwotnych i miejsc przerzutów,
- ocena ich rozległości,
- ocena progresji choroby,

- ocena skuteczności leczenia chirurgicznego, chemioterapeutycznego i radioizotopowego,
- wybór chorych do leczenia analogami somatostatyny „zimnymi” lub „gorącymi” - znakowanymi radioizotopowo,
- przewidywanie odpowiedzi na tego typu leczenie.

Zastosowane w badaniu radioznaczniki nie powodują reakcji ubocznych o typie reakcji alergicznych jak to się może zdarzyć w przypadku środków kontrastowych używanych w tomografii komputerowej. Brak również innych znaczących powikłań.

Badania tego typu mogą być powtarzane wielokrotnie.

Wykonywane są u chorych w każdym wieku.

PRZECIWWSKAZANIA DO BADANIA SCYNTYGRAFII

- Przeciwwskazane u kobiet w ciąży, a także w okresie laktacji - w przypadku kobiet karmiących piersią wymagany jest kontakt z lekarzem zakładu medycyny nuklearnej.
- Należy unikać wykonywania badania u kobiet w II połowie cyklu miesięcznego, u których zaistniała możliwość zapłodnienia (przed badaniem zaleca się wykonanie testu ciążowego).

Jak przebiega badanie?

Lekarz nadzorujący badanie lub technik je wykonujący powinien każdorazowo objaśnić choremu, na czym ono polega.

Pacjent zostaje poproszony o wygodne ułożenie się w aparacie - często są to urządzenia połączone z konwencjonalną tomografią komputerową, wówczas pierwsza część badania obejmuje wykonanie badania tomograficznego, prawie zawsze bez podania dożylnego środka kontrastowego.

Pacjent może być proszony o nabranie oraz wypuszczenie powietrza oraz zatrzymanie oddechu na kilkadziesiąt sekund w celu wykonania tego wstępnego badania tomografii komputerowej.

W drugiej kolejności wykonane zostanie badanie radioizotopowe trwające w zależności od posiadanego typu urządzenia od 30 do 60 minut.

Podczas badania pacjenci proszeni są o spokojne, płytkie oddychanie w celu minimalizacji ruchów oddechowych - inne poruszenia w trakcie badania są niewskazane z uwagi na potencjalną degradację obrazów, a co za tym idzie ryzyko niskiej jakości badania.

W trakcie wykonywania badania pacjenci pozostają w urządzeniu o różnym stopniu zamknięcia w charakterystycznym tunelu.

Jeżeli pacjenci nie lubią poczucia „zamknięcia" lub cierpią na klaustrofobię, pomocne może być przyjęcie łagodnego środka uspakajającego - po konsultacji z lekarzem.

Poza pracą urządzenia oraz obrotem głowic gamma kamery nie ma innych dźwięków jak w przypadku rezonansu magnetycznego (MR).

Sposób przeprowadzenia badania:

- Przed badaniem po odpowiednim nawodnieniu chorego podawany jest dożylnie radiofarmaceutyk. Obrazowanie następuje, w zależności od ustaleń lekarza prowadzącego, w czasie od 1 do 3 godzin od podania radioznacznika.
- Każdorazowo zaleca się czasowe odstawienie analogów somatostatyny na przynajmniej 4 tygodnie przed badaniem. Powrót do przyjmowania analogów długodziałających może nastąpić praktycznie bezpośrednio po wykonaniu badania SRS. W przypadku preparatów krótko działających rekomendowany odstęp powinien wynosić najmniej 1 dzień.
- W celu uniknięcia artefaktów jelitowych (nieswoistego gromadzenia jelitowego radioznacznika) przed badaniem do rozważenia jest użycie środków przeczyszczających, zgodnie z zaleceniem lekarza, na 12 godzin przed podaniem dożylnym radioznacznika. Wyjątkiem są tu chorzy z guzem neuroendokrynnym typu insulinoma (decyduje kliniczne rozpoznanie). W przypadku chorych z biegunką w przebiegu czynnego hormonalnie guza jak zespól rakowiaka, VIP-oma, MTC – rak rdzeniasty tarczycy, etc. lub u chorych z zespołem krótkiego je-

lita, po resekcji guzów jelita nie praktykuje się tego przygotowania z racji obecnej biegunki.

- Do oczyszczenia końcowego odcinka jelita grubego można zastosować na 3-4 godziny przed podaniem radioizotopu doodbytnicze podanie preparatu Enema.

Jak przygotować się do badania?

Chory przed badaniem musi być dobrze nawodniony. Dodatkowo po badaniu w ciągu pierwszych 24 godzin od podania radioizotopu powinien nadal utrzymywać wysoką podaż płynów w celu wypłukania niezwiązanego radiofarmaceutyku.

Pacjeni proszeni są o dostarczenie dokumentacji choroby łącznie z kartami wypisowymi oraz wynikami innych badań.

Bardzo ważne jest dostarczenie dokumentacji innych badań obrazowych, w szczególności tomograficznych jak CT czy MR zapisanych na nośnikach elektronicznych w formacie DICOM, optymalnie CD lub DVD.

WAŻNE ZALECENIA PO BADANIU

Do badania używane są preparaty promieniotwórcze. Dlatego wymagane jest zachowanie pewnych zasad bezpieczeństwa:

- pacjenci po badaniu scyntygraficznym przez okres 24 godzin powinni unikać bliskiego kontaktu z kobietami ciężarnymi, małymi dziećmi, a także ograniczyć przebywanie w dużych skupiskach ludzkich,
- po podaniu znacznika radioizotopowego choremu nie powinny towarzyszyć małe dzieci i kobiety w ciąży.

Dieta przy nowotworach neuroendokrynnych

Suplementy diety nie są zwykle potrzebne, jeśli pacjent stosuje bogatą, zróżnicowaną dietę. Należy je stosować wyłącznie, gdy zaleci je lekarz prowadzący.

Preparaty multiwitaminowe mogą mieć zastosowanie tylko u pacjentów z objawami zespołu rakowiaka - w przypadku uderzeń gorąca, biegunki, utraty masy ciała, braku apetytu.

WARTO WIEDZIEĆ O DIECIE PODCZAS LECZENIA

Żywność bogata w serotoninę wpływa na fałszywie dodatni wynik testu 5-HIAA dobowej zbiórki moczu.

Zaleca się, unikać spożywania następujących produktów na 24 godziny przed wykonaniem badania:

- banany,
- orzechy włoskie i laskowe, migdały,
- figi,
- ananasy, kiwi,
- awokado,
- śliwki,
- pomidory,
- bakłażany,
- brązowy ryż,
- soja.

U chorych z zespołem rakowiaka obserwuje się czasem brak niacyny (vit B3), co może zaostrzać problemy trawienne, zaczerwienienie skóry, depresję oraz pelagrę.

Przy nasilonych objawach zespołu rakowiaka, niektóre produkty bogate w aminy biogenne mogą nasilać te objawy.

Aminy biogenne występują w wielu artykułach żywnościowych, przede wszystkim wytwarzanych i dojrzewających przy udziale procesów fermentacyjnych, także artykułach nieświeżych.

Żywność zawierająca aminy:

- solone lub marynowane ryby i mięsa,
- napoje kofeinowe,
- alkohol,
- czekolada,
- sery pleśniowe,
- sos sojowy,
- drożdże,
- tłuste pokarmy,
- surowe warzywa i owoce,
- ostre potrawy z pieprzem cayenne, musztardą (cynamon i gałka muszkatołowa są akceptowane),
- duże, treściwe posiłki.

Leczenie

Decyzje terapeutyczne lekarz podejmuje indywidualnie dla każdego chorego, zarówno w oparciu o informacje zebrane od pacjenta, jak i przebieg choroby.

Konieczne informacje dotyczące pacjenta:

- stan ogólny pacjenta,
- czy nowotwór może być usunięty przez chirurga - w przypadku decyzji o operacji konieczna będzie konsultacja anestezjologa, która da odpowiedź czy można bezpiecznie zastosować narkozę,
- choroby współistniejące, przyjmowane leki,
- badanie przedmiotowe, czyli co doktor wysłucha i zbada.

Istotne informacje dotyczące choroby:

- stopień zaawansowania choroby:
  - miejscowo, lokalnie, czyli najprawdopodobniej w wyniku choroby doszło do zajęcia narządu oraz miejscowych węzłów chłonnych,
  - rozsiany, czyli są obecne przerzuty w innych częściach organizmu,
- rodzaj nowotworu neuroendokrynnego w oparciu o wynik badania histopatologicznego określający: z jakim nowotworem neuroendokrynnym mamy do czynienia (wysoko, średnio czy nisko zróżnicowanym), Indeks proliferacji nowotworu Ki 67 podany w %, czyli jak szybko może namnażać się nowotwór i jaki ma potencjał złośliwości. Im wyższe Ki 67%, tym bardziej guz jest złośliwy.

JAKIE SĄ MOŻLIWOŚCI LECZENIA?

Leczenie operacyjne

Celem leczenia operacyjnego jest usunięcie całkowite zmiany/zmian z intencją wyleczenia chorego. Najbardziej korzystny jest taki zabieg operacyjny (resekcja), w którym poza zmianą/zmianami usunięty zostaje margines tkanki wolny od komórek nowotworowych.

Resekcja niecałkowita guza jest także brana pod uwagę, celem poprawy stanu klinicznego oraz złagodzenia objawów choroby.

W przypadkach zaawansowanych wykonuje się również zabiegi paliatywne. Są to najczęściej zespolenia omijające i umożliwiające prawidłowy odpływ żółci oraz zapewniające prawidłowy pasaż treści pokarmowej.

PYTANIE PACJENTA:

Czy jeśli wycięto mi cały guz i nie mam przerzutów powinienem dostać leczenie onkologiczne?

Odpowiedź eksperta:
Brak jest dowodów na korzyść z leczenia uzupełniającego (leczenia zmniejszającego ryzyko nawrotu i rozsiewu choroby) w przypadku zmiany zaawansowanej lokalnie, po całkowitym usunięciu chirurgicznym (jeśli dotyczy to nowotworów wysoko i średnio zróżnicowanych G i G2 wg WHO 2010 r.).

Leczenie uzupełniające - chemioterapia, może być rozpatrywane przez onkologa w przypadku raków neuroendokrynnych.

Rodzaj chemioterapii będzie uzależniony od umiejscowienia nowotworu i jego złośliwości (indeksu proliferacyjnego Ki 67%), choć brak jest jednoznacznych badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania.

Rodzaj leczenia dobierze onkolog specjalizujący się w nowotworach neuroendokrynnych w oparciu o wiele kryteriów dotyczących chorego i choroby.

Leczenie farmakologiczne

Analogi somatostatyny

Analogi somatostatyny to leki stosowane w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych.

Celem leczenia jest łagodzenie dolegliwości, zatrzymanie wzrostu nowotworu, a przez to poprawa jakości życia pacjenta.

Analogi somatostatyny zmniejszają i normalizują poziom hormonów oraz działają przeciwnowotworowo. Leki te są wprowadzane do organizmu w postaci zastrzyków.

Chemioterapia

Chemioterapia, czyli leki o działaniu cytotoksycznym, ma zastosowanie w neuroendokrynnych nowotworach układu pokarmowego w ramach postępowania o charakterze paliatywnym (jedna z kilku metod leczenia obok chirurgicznych i ablacyjnych zabiegów o charakterze paliatywnym, bioterapii i radioterapii).

Tego typu terapia jest podstawowym leczeniem w przypadku form najbardziej agresywnych - raków neuroendokrynnych.

Decyzję co do rozpoczecia leczenia cytotoksycznego podejmuje lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o dane dotyczące choroby, a także schorzeń współistniejących oraz uwzględniając stan ogólny chorego.

Tolerancja leczenia cytotoksycznego jest bardzo indywidualna. Leczenie to związane jest często z licznymi działaniami niepożądanymi, o których szczegółowo poinformuje pacjenta lekarz onkolog. W trakcie oraz po zakończeniu chemioterapii lekarz zleci leki mające na celu zminimalizowanie skutków ubocznych leczenia.

Terapia celowana molekularnie.

Terapia celowana molekularnie stanowi nową i obiecującą formę terapii onkologicznej. Terapia oparta jest na lekach, które blokują swoiste mechanizmy komórkowe odpowiedzialne za rozwój

choroby. To forma leczenia zbliżona do chemioterapii, choć leki stosowane w leczeniu nie są typowymi cytostatykami. Podczas terapii celowanej molekularnie również u pacjenta mogą pojawić się różnie nasilone działania niepożądane.

Decyzję o zastosowaniu terapii u pacjenta podejmuje lekarz prowadzący, dobierając rodzaj i dawkę leku indywidualnie dla każdej osoby.

Celowana peptydowa terapia izotopami promieniotwórczymi (PRRT)

Celowana peptydowa terapia izotopami promieniotwórczymi, u której podstaw leży połączenie analogu somatostatyny z izotopem, jest wykorzystywana u chorych z GEP-NEN, u których stwierdza się wystarczającą obecność receptorów somatostatynowych.

Czynnikiem cytotoksycznym jest promieniowanie jonizujące, które uszkadza DNA komórek guza, prowadząc do ich zniszczenia.

Po działaniu radioizotopu mogą występować przejściowo objawy grypopodobne lub przypominające przeziębienie.

Tego typu dolegliwości mogą utrzymać sie od kilku dni do ok. 1 tygodnia bezpośrednio po leczeniu.

WARTO PAMIĘTAĆ!

Zalecenia dotyczące częstotliwości badań obrazowych oraz biochemicznych z analizą krwi każdorazowo ustala lekarz w ramach prowadzonej terapii.

PYTANIE PACJENTA:

Czy powinienem być izolowany od innych po leczeniu PRRT?

Odpowiedź eksperta:
Nie ma takiej konieczności. Należy jednak przyjmować dużą ilość płynów, aby zapewnić odpowiednie „wypłukanie" nerek przez pierwszą dobę po podaniu radioizotopu.

W pierwszej dobie po podaniu izotopu należy dwukrotnie spłukać mocz oraz dokładnie myć ręce z zachowaniem ostrożności z uwagi na małą dawkę promieniowania w moczu.

Poza tym nie są wymagane inne środki zapobiegawcze.

Niniejszy Poradnik został przygotowany z myślą o pacjentach i ich rodzinach, bowiem świadomy pacjent szybciej decyduje się na wizytę u lekarza i chętniej poddaje się badaniom laboratoryjnym, obrazowym czy też leczeniu.

Dzięki wspólnej pracy wielu specjalistów, wdrażane są nowoczesne sposoby diagnostyki oraz terapii nowotworów neuroendokrynnych.

O wyborze metody leczenia decyduje specjalistyczny zespół lekarzy. Decyzja terapeutyczna podejmowana jest na podstawie pełnej dokumentacji medycznej oraz oceny stanu zdrowia i samopoczucia pacjenta.

NET

TO WYZWANIE

KAMPANIA O NOWOTWORACH NEUROENDOKRYNNYCH NET

N nieznane

E endokrynne

T trudne w diagnozie

Podejmij wyzwanie NET i buduj z nami wiedzę na temat tej rzadkiej choroby.

Dowiedz się więcej na stronie internetowej:

www.guzynet.pl

www.rakowiak.pl

07/2015/SOM/DET/0084