

## Potrzeby w zakresie opieki paliatywnej u chorej z guzem neuroendokrynnym – opis przypadku

### *Palliative care needs in a patient with a neuroendocrine tumor – a case report*

Agnieszka Kluczna<sup>1,2</sup>, Ewelina Zasik-Zarzycka<sup>3</sup>, Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>NZOZ Zespół Medyczno Opiekuńczy Alicja Kluczna w Dąbrowie Górniczej

<sup>3</sup>Stowarzyszenie Opieki Hospicyjnej i Paliatywnej „Hospicjum” w Chorzowie

### Streszczenie

Nowotwory neuroendokrynnne ze względu na rzadkość występowania, trudności diagnostyczne, skomplikowane leczenie i polimorfizm objawów stanowią wyzwanie dla leczenia przyczynowego i objawowego. Skomplikowana diagnostyka, terapia onkologiczna i towarzyszące chorobie objawy mają niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów. W pracy przedstawiono przypadek chorej z nowotworem neuroendokrynnym żołądka, która w trakcie leczenia przyczynowego została objęta opieką paliatywną. Wczesne wdrożenie opieki paliatywnej spowodowane było dolegliwościami bólowymi z zaostrzeniami powodującymi zaburzenia snu, brakiem apetytu, wzdęciami, zaparciami i metalicznym posmakiem w ustach. Silne mechanizmy obronne oraz postawa decyzyjna pacjentki powodowały negację proponowanego leczenia. Brak wsparcia ze strony bliskich i labilność emocjonalna chorej miały znaczący wpływ na jej stan. Pomimo wczesnej integracji leczenia onkologicznego i opieki paliatywnej, oparta na zasadzie podmiotowości chorego współpraca z podopieczną była trudnym doświadczeniem dla zespołu opieki paliatywnej.

**Słowa kluczowe:** nowotwór, opieka paliatywna, wczesna integracja.

### Abstract

Neuroendocrine neoplasms, due to their rarity, diagnostic difficulties, complicated treatment, and polymorphism of symptoms, constitute a challenge for causal and symptomatic treatment. Complicated diagnostics, oncological therapy, and symptoms accompanying the disease have a negative impact on the quality of life of patients. The paper presents a case of a patient with gastric neuroendocrine neoplasm, who received palliative care during the causal treatment. The early implementation of palliative care was caused by pain with exacerbations causing sleep disturbances, lack of appetite, flatulence, constipation, and a metallic taste in the mouth. Strong defence mechanisms and the patient's decision-making attitude resulted in the negation of the proposed treatment. A lack of support from relatives and the patient's emotional lability had a significant impact on her well-being. Despite the early integration of oncological treatment and palliative care, cooperation with the patient based on the principle of patient subjectivity was a difficult experience for the palliative care team.

**Key words:** neoplasm, palliative care, early integration.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
e-mail: [tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl](mailto:tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl)

### OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, 31-letnia matka dwojga dzieci (bliźnięt w wieku 2 lat), w marcu 2017 r. zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu braku apetytu, dolegliwo-

ści bólowych zlokalizowanych w okolicy szyi oraz utrudnionego połykania pokarmów i płynów, czego konsekwencją była utrata masy ciała o 9 kilogramów w ciągu jednego miesiąca. Pacjentka skarżyła się również na wypadanie włosów. W wykonanym wów-

czas badania ultrasonograficznym tarczycy opisano w prawym płacie „strukturę heterogenną o średnicy 30 mm, izoehogeniczną, z obecnością przestrzeni płynowej obwodowo o grubości warstwy 5 mm”. W biopsji cienkoigłowej stwierdzono „polimorficzne tyreocyty w płatach, grupach i rozproszeniu, w części widoczne bruzdy wewnątrzjądrowe, koloid w tle; obraz zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślony; kategoria III wg systemu Bethesda”. Biorąc pod uwagę wielkość guza oraz zgłaszane dolegliwości, pacjentka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego, którego termin ustalono na czerwiec 2017 r. W maju 2017 r. u pacjentki pojawiły się bóle brzucha oraz biegunka, wobec czego wykonano esofagogastrosfibroskopię, w której „w antrum od strony ściany tylnej widoczna była struktura wpuklająca się do światła żołądka o średnicy 35 mm; w środku tej struktury widoczne głębokie owrzodzenie”. W rozpoznaniu histopatologicznym tej zmiany stwierdzono *polypus hyperplasticus*. W związku ze zdiagnozowaną czynną chorobą wrzodową żołądka i towarzyszącą niedokrwistością odroczone termin operacji tarczycy. W czerwcu 2017 r. chora została hospitalizowana w celu dalszej diagnostyki przewodu pokarmowego. Wykonano ponownie panendoskopię – „w antrum od strony ściany tylnej wypukła zmiana, średnicy 30–40 mm, z drobnym owrzodzeniem pokrytym włóknikiem na szczycie (podejrzanie *gastrointestinal stromal tumor*, GIST)”. W kolonoskopii nie stwierdzono zmian patologicznych. W badaniu tomograficznym (TK) jamy brzusznej zaobserwowano w dolnej części trzonu i części przedodźwiernikowej odcinkowo ścianę żołądka pogrubiałą półokrężnie przez patologiczną masę tkankową wpuklającą się do światła żołądka wielkości 53 x 43 mm odpowiadającą naciekowi ekspansywnemu. W lipcu tego samego roku wykonano częściową dystalną resekcję żołądka z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego sposobem Billroth II. W badaniu histopatologicznym stwierdzono nowotwór neuroendokrynnny G2 pT3N0 (NEN G2) – naciek obejmujący całą grubość ściany żołądka do warstwy surowiczej. W badaniu immunochemicznym – liczba mitoz (IM) 3/10 HPF, chromogranina (-), synaptofizyna (-), marker antygenu różnicowania komórkowego CD56 (+), marker komórkowej proliferacji Ki-67 (+) do 20%. Pacjentka po zabiegu zgłaszała się na okresowe kontrole onkologiczne oraz była pod opieką poradni endokrynologicznej. W marcu 2018 r. wykonano powtórnie biopsję cienkoigłową, stwierdzając „polimorficzne tyreocyty z cechami metaplastji oksyfilnej w grupach, układach drobnopęcherzykowych i rozproszeniu, obraz zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślony, nie można wykluczyć zmian w przebiegu zapalenia tarczycy, kategoria III wg systemu Bethesda”. W lipcu 2018 r. wykonano operację usunięcia prawego płata tarczycy z cieśnią. Rozpoznanie histo-

patologiczne: „*Follicular tumor of uncertain malignant potential FTUMP*, badanie immunohistochemiczne Ki-67 (+) 2%. Widoczne wielogniskowe uszkodzenia po BAC i pseudoangioinwazja; guz średnicy do 4 cm, obecna jedna przytarczyca”. Włączono suplementację lewotyrosyną w dawce 75 µg/d.

W trzecim kwartale 2018 r. wykonano u pacjentki kontrolne badanie TK oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) 68Ga-DOTATATE, w których stwierdzono mnogie zmiany przerzutowe w wątrobie do 7 cm, a w badaniu PET receptorowym – mierne gromadzenie znacznika jedynie w części wyżej wymienionych zmian. W TK wykonanej w grudniu 2018 r. zobrazowano progresję zmian o 20% w porównaniu z poprzednim badaniem z Ki-67 do 20% oraz masywny rozsiew, wobec czego zakwalifikowano pacjentkę do I linii leczenia systemowego. Chora otrzymała wówczas dwie dawki chemioterapii (cisplatyna/etopozyd), natomiast w lutym 2019 r. ze względu na objawy niepożądane zredukowano dawki o 15%. Na tym etapie leczenia systemowego pacjentkę skierowano równolegle do zespołu domowej opieki paliatywnej z powodu bólu zlokalizowanego w okolicy podżebrowej prawej i prawym podbrzuszu, powodującego zaburzenia snu, z zaostrzeniami z towarzyszącą napadową dusznością oraz objawów ze strony układu pokarmowego (metaliczny posmak w ustach, brak apetytu, wzdęcia i zaparcie). Przy przyjęciu objawom somatycznym zgłaszanym przez pacjentkę towarzyszyły również objawy podmiotowe: depresyjny nastrój, martwienie się, nerwowość, poczucie beznadziejności. Chora była leczona oksykodonem w dawce do 20 mg/d, drotaweryną 40 mg/d, propranololem 20 mg/d oraz lewotyrosyną 75 µg/d. Otrzymywała również wsparcie psychologiczne, podczas którego obserwowano dysfориę, trudności w kontrolowaniu impulsu oraz nieświadome mechanizmy obronne zaprzeczenia i wyparcia. Pacjentka była zadowolona z zastosowanej terapii, której wynikiem było ustąpienie dolegliwości bólowych i duszności oraz poprawa stanu emocjonalnego. Zgodnie z wolą podopiecznej zakończono udzielanie świadczeń opieki paliatywnej w warunkach domowych i skierowano pacjentkę do poradni medycyny paliatywnej. Z uwagi na złą tolerancję dotychczasowej chemioterapii, zakwalifikowano pacjentkę do chemioterapii II linii (kapecytabina i temozolamid, CAPTEM [1]). Pacjentka otrzymała jeden cykl leczenia, ale ze względu na progresję nowotworu oraz złą tolerancję leczenia odstąpiono od kontynuacji chemioterapii. Decyzją konsylium zaproponowano pacjentce III linię leczenia systemowego – leczenie izotopowe. W lipcu 2019 r. pacjentka otrzymała 200 mCi 177Lu-DOTATATE. W scyntygrafii wykonanej po leczeniu opisano gromadzenie radioznacznika w rzucie zmian przerzutowych w wątrobie z centralnymi ubytkami odpowiadającymi martwicy. Stwierdzono progresję choroby. Zaproponowano kontynuację leczenia

systemowego, jednak ze względu na złą tolerancję dotychczasowej terapii pacjentka nie wyraziła na nią zgody. W sierpniu 2019 r. chora zgłosiła się do poradni medycyny paliatywnej z powodu: 1) bólu zlokalizowanego obustronnie w okolicach bioder i pośladków; 2) bólu brzucha w godzinach wieczornych o natężeniu 5 w skali numerycznej (NRS 5); 3) zaparcia, dlatego włączono preparat złożony oksykodonu i naloksonu w dawce 40 mg na dobę. W związku z subiektywnym przekonaniem o poprawie stanu zdrowia pacjentka nie kontynuowała wizyt ambulatoryjnych.

Od listopada 2019 do maja 2020 r. pacjentka była dwukrotnie hospitalizowana z powodu niedokrwistości, w tym czasie sumarycznie otrzymała 5 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz 400 mg żelaza dożylnie. W tomografii komputerowej stwierdzono progresję wielkości przerzutów w wątrobie. Pacjentka została poinformowana o postępie choroby nowotworowej oraz niekorzystnym rokowaniu i skierowana powtórnie do domowej opieki paliatywnej. W trakcie domowej opieki paliatywnej pacjentka zgłaszała silne bóle jamy brzusznej NRS 7, kserostomię i osłabienie. W badaniu fizykalnym uwagę zwracało znaczne powiększenie wątroby spowodowane licznymi zmianami przerzutowymi (największa zmiana o wymiarze 15 cm). Z informacji uzyskanej od pacjentki wynikało, że odstawiła wcześniej ustalone analgetyki, stosowała do kontroli bólu doraźnie preparat złożony zawierający 37,5 mg tramadolu i 325 mg paracetamolu. Na podstawie wywiadu i badania fizykalnego zmodyfikowano leczenie farmakologiczne – odstawiono preparat tramadolu z paracetamolem i podjęto decyzję o włączeniu oksykodonu o przedłużonym działaniu w dawce dobowej 10 mg oraz w razie zaostrzenia bólu podstawowego 5 mg oksykodonu o szybkim uwalnianiu. W czerwcu 2020 r. pacjentka była hospitalizowana na oddziale neurologii z powodu napadu padaczki oraz wykluczenia zmian przerzutowych do ośrodkowego układu nerwowego. Następnie przeniesiono chorą do hospicjum stacjonarnego, gdzie w trakcie czteromiesięcznego pobytu kontynuowano leczenie przeciwpadaczkowe i przeciwbólowe, stosowano leczenie przeciwobrzękowe oraz włączono profilaktykę przeciwzakrzepową. Wznowiono wsparcie psychologiczne. Pogodzona z chorobą nowotworową chora zmarła w październiku 2020 r.

## DYSKUSJA

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (*gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN) to rzadkie i nietypowe zmiany rozrostowe, które wywodzą się z kilkunastu rodzajów rozproszonych komórek neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i trzustki [2, 3]. Próbę kla-

syfikacji tych nowotworów podjęli w 1963 r. William i Sandler, którzy opierając się na ich pochodzeniu zarodkowym wyróżnili nowotwory wywodzące się z przedniej (*foregut*), środkowej (*midgut*) i tylnej (*hindgut*) części prajelita [4].

GEP-NEN stanowią około 1–2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [5, 6]. Guzy neuroendokrynne żołądka (g-NEN) stanowią 5,6–8,7% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Typ I stanowi 70–80% wszystkich g-NEN, stwierdza się częściej u kobiet między 5. a 7. dekadą życia [6]. Typ II to najrzadsza (5–6%) postać g-NEN, w przypadku której u 30% pacjentów w momencie rozpoznania występują już przerzuty [6]. Typ III to 14–25% wszystkich przypadków g-NEN i rozpoznawany jest częściej u mężczyzn po 50. roku życia [6]. Niektóre z GEP-NEN mogą być czynne hormonalnie, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej ilości odpowiedzialnych za objawy kliniczne hormonów lub amin biogennych. Objawy kliniczne GEP-NEN są niecharakterystyczne i zwykle jest to przyczyna późnego ich rozpoznawania. Objawy nowotworów pozbawionych aktywności hormonalnej są związane z uciskiem przez guz, naciekaniami sąsiadujących narządów oraz przerzutami odległymi. W ich przebiegu najczęściej pojawiają się zlokalizowany w jamie brzusznej ból neuropatyczny oraz nocyceptywny (trzewny) [7, 8]. Mogą również występować objawy zaburzeń niepsychotycznych, wiążące się z doświadczeniem cierpienia i lęku, które utrudniają codzienne funkcjonowanie pacjenta [9]. Diagnostyka GEP-NEN jest trudna i skomplikowana, ponieważ w zależności od stopnia zaawansowania i lokalizacji mogą powodować różne dolegliwości, które są charakterystyczne dla choroby wrzodowej żołądka, kamicy żółciowej czy zespołu jelita drażliwego. W diagnostyce GEP-NEN wykorzystuje się następujące metody:

- biochemiczne – oznaczenie stężenia markerów nieswoistych: chromograniny A, synaptofizyny oraz dla potwierdzenia hormonalnie czynnych GEP-NEN obecność podwyższonych stężeń specyficznych markerów hormonalnych w surowicy krwi charakterystycznych dla danego typu nowotworu;
- histopatologiczne – zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nowotworów Neuroendokrynnych (ENETS) nowotwory neuroendokrynne diagnozuje się na podstawie typu komórki i narządu umiejscowienia: typu histologicznego – w tym ich zróżnicowania i oceny histologicznej dojrzałości (G), która jako niezależny parametr stanowi najważniejszą cechę o znaczeniu klinicznym [6]. Cecha G1 określa najłagodniejsze nowotwory, G2 – pośrednie, G3 – agresywne, czyli wielkomórkowe lub drobnokomórkowe raki endokrynne NEC (*neuroendocrine carcinoma*) [5]. Wartość G jest określana na podstawie indeksu proliferacyjnej-

go Ki-67 oraz aktywności mitotycznej komórek nowotworowych. Jeśli dwie metody oceny stopnia dojrzałości nowotworu G różnią się, zaleca się wybrać wyższy stopień. Pod uwagę bierze się także stopień zaawansowania patomorfologicznego (pTNM) i poziom zaawansowania klinicznego (S) [10]. Sugeruje się jednak, że nowotwory o tej samej złośliwości histologicznej mogą mieć odmienny przebieg kliniczny, odpowiedź na leczenie i rokowanie. Hipoteza ta sprawdza się szczególnie w nowotworach G2 o wysokich Ki-67 [11];

– obrazowe o charakterze anatomicznym (metody endoskopowe, USG, CT, MRI) i czynnościowym (badania scyntygraficzne obrazujące ekspresję receptorów somatostatynowych na poziomie molekularnym). Celem wykonywania diagnostycznych badań morfologicznych i czynnościowych jest określenie zaawansowania choroby, określenie ogniska pierwotnego oraz zaplanowanie leczenia.

Leczeniem z wyboru w GEP-NEN w zależności od klinicznego zaawansowania jest postępowanie chirurgiczne (radykałne, cytoredukcyjne, paliatywne), a w przypadku zmian ograniczonych – resekcja endoskopowa, w zależności od stanu pacjenta, umiejscowienia ogniska pierwotnego oraz cech nowotworu. W przypadku nowotworów nisko zróżnicowanych G1 i średniozróżnicowanych G2 w przypadku progresji choroby po leczeniu radykalnym stosuje się leczenie systemowe. U pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym wykorzystuje się leczenie radioizotopowe.

Z powodu odrębności biologicznych i różnorodnego przebiegu klinicznego poszczególnych podtypów GEP-NEN leczenie tych nowotworów stało się problemem interdyscyplinarnym [13]. Podstawę wielokierunkowego podejścia do pacjenta i postępowania diagnostyczno-leczniczego stanowi stworzona przez Saunders koncepcja bólu totalnego, która zakłada wielopłaszczyznowe zrozumienie potrzeb pacjentów podczas przebiegu choroby. Podmiotowość pacjenta rozumiana jako jedność psychofizyczno-duchowa stanowi fundament holistycznej medycyny paliatywnej, będąc jednocześnie pomostem integrującym onkologię z medycyną paliatywną [14]. W optymalnym modelu opieki paliatywnej w wielodyscyplinarnym zespole specjalistów powinien uczestniczyć również specjalista medycyny paliatywnej, psycholog lub psychoonkolog, pielęgniarka opieki paliatywnej, dietetyk oraz fizjoterapeuta. Standard holistycznej opieki nad pacjentem powinien zawierać wczesną integrację onkologii i medycyny paliatywnej. Ten sojusz powinien się opierać na współlistnieniu podejścia ukierunkowanego na leczeniu przyczynowym oraz postawy skoncentrowanej na pacjencie [15]. Specjalistyczna opieka paliatywna powinna być dostępna dla wszystkich pacjentów podejmujących leczenie onkologiczne niezależnie

od zaawansowania choroby, stosowanej terapii oraz prognozowanego czasu przeżycia. Wczesne włączenie do procesu leczenia onkologicznego nowoczesnej holistycznej opieki paliatywnej przyczynia się do poprawy jakości życia w całej trajektorii choroby [16]. Zastosowanie w praktyce zaproponowanego modelu wczesnej integracji onkologii i medycyny paliatywnej wymaga implementacji rozwiązań systemowych związanych z włączeniem medycyny paliatywnej w schemat leczenia onkologicznego i pokonania barier decydentów i pacjentów związanych z przekonaniem o opiece paliatywnej końca życia [15].

Całokształt opisu klinicznego sugerował możliwość zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych (*multiple endocrine neoplasia, MEN*). W przypadku potwierdzenia histopatologicznego GEP-NEN u osoby w młodym wieku powinno się przeprowadzić diagnostykę w kierunku MEN, które stanowią grupę rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie charakteryzującymi się występowaniem przynajmniej dwóch nowotworów wydzielania wewnętrznego [12]. Ze względu na brak współpracy z pacjentką diagnostyka nie została dokończona.

## PODSUMOWANIE

W przedstawionym opisie przypadku pomimo zastosowanego zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego [5] i integracji leczenia onkologicznego z opieką paliatywną leczenie pacjentki nie przyniosło oczekiwanych efektów, czego skutkiem była progresja nowotworu i zgon. Wyzwania, z jakimi musiał się zmierzyć personel zespołu domowej opieki paliatywnej, związane były z labilnością emocjonalną pacjentki, przejawiającą się pod postacią kilkukrotnej rezygnacji z udzielanych świadczeń, co rzutowało na leczenie objawowe pacjentki, w tym bólu, które w związku z okresowym brakiem kontaktu z pacjentką kilka razy inicjowano na nowo. W opinii chorej stabilizacja objawów niepożądanych po wdrożeniu leczenia objawowego proponowanego przez zespół hospicjum domowego zapewniała stałą poprawę jej stanu zdrowia i skutkowało rezygnacją z opieki paliatywnej. Chora nie stosowała się do zaleceń zespołu terapeutycznego hospicjum. Opiekę nad podopieczną sprawowały sąsiadki. Nie bez wpływu na stan emocjonalny pacjentki były luźne więzi rodzinne, brak kontaktu z rodzicami i rodzeństwem. Sporadyczne odwiedziny partnera i dzieci w hospicjum stacjonarnym wymagały od pacjentki zaangażowania, które było zbyt trudne i obciążające. Spotkania z najbliższymi weryfikowały sytuację zdrowotną chorej i miały niekorzystny wpływ na jej dobrostan. Propozycja wsparcia psychologicznego dla rodziny została odrzucona. Niepowodzenie leczenia w dużej mierze

zależne było od silnej postawy decyzyjnej pacjentki utrudniającej wdrożenie i utrzymanie optymalnej opieki paliatywnej. Silne mechanizmy obronne spowodowały negację zaproponowanego leczenia przyczynowego, a finalnie zakończeniem współpracy z ośrodkiem onkologicznym [17]. Podmiotowość pacjenta rozumiana jako zdolność do dokonywania świadomych założeń dotyczących samego siebie miała niebagatelny wpływ na decyzje chorej. Skuteczność integracji opieki paliatywnej z leczeniem onkologicznym pozostaje w ścisłym związku ze współpracą z pacjentem oraz jego środowiskiem i tylko w takiej konfiguracji pozwala na poprawę jakości życia w wymiarze somatycznym, emocjonalnym i egzystencjalnym.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Öberg K, Åkerström G, Rindi G, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol* 2010; 21: v223-v227.
2. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 1: 6-32.
3. Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B, Foltyn W, et al. Is determination of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors serum concentrations useful in patients with gastroenteropancreatic and bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms? *Endokrynol Pol* 2012; 63; 6: 470-476.
4. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 113-132.
5. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64: 418-443.
6. Lipiński M, Rydzewska G, Foltyn W, et al. Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2017; 68: 138-153.
7. Vinik AI, Woltering EA, Warner RRP, et al. NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. *Pancreas* 2010; 39: 713-734.
8. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: Results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 187-196.
9. Gołota S, Białczyk K, Wyszowska Z, et al. L k i depresja u chorych na nowotwory – co tracimy? *Med Paliat Prakt* 2017; 11: 111-117.
10. Klöppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: A statement. *Virchows Arch* 2010; 456: 595-597.
11. Koumariou A, Kaltsas G, Tsavaris N. Current concepts of the role of chemotherapy in the management of poorly differentiated gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Forum Clin Oncol* 2013; 4: 20-25.
12. Gietka-Czernel M, Kozakowski J, Szczepańska E. Zespół mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (MEN1). *Postepy Nauk Med* 2017; 48: 665-673.
13. Deptała A, Asendrych A, Omyła-Staszewska J, et al. Rola terapii systemowej w leczeniu guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego Systemic. *Przeegl Gastroenterol* 2006; 1: 10-15.
14. Saunders C. *The Philosophy of Terminal Care*. Cicely Saunders. Oxford University Press 2006, Oxford: 147-156.
15. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet. Oncol* 2018; 19: e588-e653.
16. Vanbutsele G, Van Belle S, Surmont V, et al. The effect of early and systematic integration of palliative care in oncology on quality of life and health care use near the end of life: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2020; 124: 186-193.
17. Malinowska K, Drechna-Musiałowicz A, Sznajder M. The importance of personal defensive mechanisms in patients with advanced cancer in the context of acceptance of disease and quality of life. *Palliat Med* 2019; 11: 133-138.