

# Liječenje malignoma u obiteljskoj medicini

---

Gobin, Danica

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:018817>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Danica Gobin

**LIJEČENJE MALIGNOMA U OBITELJSKOJ MEDICINI**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Danica Gobin

**LIJEČENJE MALIGNOMA U OBITELJSKOJ MEDICINI**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Aleksandar Ljubotina, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_, u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Branislava Popović, dr.med.
2. Doc.dr.sc. Leonardo Bukmir, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Zdenka Barićev Novaković, dr.med.

Rad sadrži 47 strana, 49 literaturnih navoda, 2 slike te 3 tablice.

## **ZAHVALA**

Ovaj rad posveta je mojoj obitelji i prijateljima.

Veliko hvala mojoj majci Sonji te pokojnom ocu Tomislavu na nesebičnoj ljubavi, podršci i odricanju. Veliko hvala mojim sestrama Josipi, Jeleni i Katarini na svakoj pohvali i riječima ohrabrenja pred ispit. Veliko hvala mojim prijateljicama na razumijevanju svake moje odsutnosti važnim događajima zbog fakultetskih obveza.

Zahvaljujem se i svom mentoru, doc.dr.sc. Aleksandru Ljubotini, dr.med., na pomoći i trudu u izradi završnog rada.

U Rijeci, 29. kolovoza, 2021.

# SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH BOLESTI .....	3
4. ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U PREVENCIJI MALIGNIH OBOLJENJA .....	5
4.1. Primarna prevencija .....	6
4.1.1. Pušenje.....	6
4.1.2. Alkohol .....	7
4.1.3. Prehrambene navike .....	8
4.1.4. Pretilost.....	9
4.1.5. Izloženost karcinogenima i mutagenima u radnom okolišu .....	10
4.1.6. Ultraljubičasto zračenje .....	11
4.1.7. Ionizirajuće zračenje .....	12
4.1.8. Virusi .....	13
4.1.9. Profilaktično cjepivo protiv infekcije Humanim papilomavirusom (HPV) .....	15
4.1.10. Bakterije .....	16
4.1.11. Lijekovi.....	17
4.1.12. Kemoprevencija raka .....	18
4.1.13. Kirurška profilaksa malignoma .....	19
4.2. Sekundarna prevencija .....	19
4.3. Nacionalni programi ranog otkrivanja raka .....	20
4.3.1. Rak dojke .....	20
4.3.2. Rak grlića maternice .....	21
4.3.3. Rak debelog i zadnjeg crijeva.....	22
4.3.4. Rak prostate .....	22
4.3.5. Rak pluća.....	23
4.4. Preventivne pretrage pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom .....	24
4.4.1. Genetičko testiranje za nasljedne oblike raka .....	24
5. MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ONKOLOŠKIM BOLESNICIMA .....	25
6. ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U LIJEČENJU ZLOĆUDNIH BOLESTI .....	25
6.1. Sudjelovanje u specifičnom liječenju .....	26
6.1.1. Liječenje mučnine i povraćanja .....	26
6.1.2. Kontroliranje krvne slike.....	28

6.1.3.	Liječenje nuspojava zračenja .....	28
6.1.4.	Hitna stanja u onkologiji.....	30
6.1.5.	Umor ili <i>fatigue</i> .....	30
6.1.6.	Onkološka skrb nakon završetka aktivnog liječenja.....	30
6.2.	Palijativna skrb bolesnika u terminalnoj fazi bolesti.....	31
6.2.1.	Liječenje maligne boli .....	31
6.2.2.	Liječenje anoreksije i kaheksije .....	36
6.2.3.	Liječenje dispneje .....	38
7.	PSIHIČKE SMETNJE I PSIHOSOCIJALNA POTPORA .....	38
8.	RASPRAVA.....	40
9.	ZAKLJUČAK.....	41
10.	SAŽETAK.....	42
11.	SUMMARY .....	43
12.	LITERATURA .....	44
13.	ŽIVOTOPIS.....	49

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

LOM- liječnik obiteljske medicine

IARC- International Agency for Research on Cancer

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

SARS-CoV-2- Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

COVID-19- Coronavirus disease 2019

HZJZ- Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HDI- Human Development Indeks

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

AFB1- aflatoxin B1

HCC- hepatocellular carcinoma

BMI- Body mass index

WHO- World Health Organization

UV(R)- ultraviolet radiation

RTG- radiografija

CT- computed tomography

PET/CT- Positron emission tomography

SPECT/CT- Single-photon emission computed tomography

MSCT- Multislice CT

HBV- hepatitis B virus

HCV- hepatitis C virus



HPV- Human papillomavirus

HIV- Human Immunodeficiency Virus

EBV- Epstein-Barr virus

HHV8- humani herpesvirus 8

AIDS- Acquired Immunodeficiency Syndrome

FDA- Food and Drug Administration

BDP- Bruto domaći proizvod

IPP- Inhibitori protonske pumpe

MEN- Multiple endocrine neoplasia

PAPA test- Papanicolaou test

PCR- Polymerase Chain Reaction

BRCA1 i BRCA2- BReast CAncer gene 1/ BReast CAncer gene 2

TRUS- transrectal ultrasound

PSA- prostate specific antigen

DRP- digitorektalni pregled

LDCT- low dose computed tomography

APC- Adenomatous polyposis coli gene

5-HT3- 5-hydroxytryptamine

NK1 receptor- neurokinin-1 receptore

CRF- Cancer-related fatigue

NRS- numerical rating scale

NSAIDs- non-steroidal anti-inflammatory drugs

COX- cyclooxygenase

H2 receptori- histaminski receptorih2

MAO- monoamine oxidase inhibitors

PIF- proteolysis-inducing factor

LMF- lipid-mobilizing factor

EPA- eicosapentaenoic acid

## 1. UVOD

Maligni tumori patološke su tvorbe čije stanice rastu nekontrolirano, crpe energiju od domaćina te imaju sposobnost lokalnog širenja ili metastaziranja. Po učestalosti su prvi uzrok smrti u razvijenim zemljama, dok su u onim tranzicijskim drugima, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila. U različitim dijelovima svijeta razlikuju su i najčešća sjela zloćudnih tumora, no svugdje se bilježi uzlazna putanja pojavnosti istih. Poboľšani probiri, ranija dijagnostika, unaprijeđene metode liječenja te produženi životni vijek čovjeka, doveli su do sve većeg broja ljudi koji žive s rakom ili su se od njega i izliječili. Onkološki bolesnici oko sebe okupljaju mnoštvo specijalista jer je multidisciplinarni pristup ključan u liječenju malignoma i metastaza. Specijalnost koja s onkološkim bolesnikom provodi najviše ukupnog vremena od otkrivanja zloćudne novotvorevine do izlječenja ili smrti jest obiteljska medicina. Obiteljska medicina je temelj svakog dobrog zdravstvenog uređenja, te su liječnici obiteljske medicine (LOM) ti koji svojim znanjem i iskustvom rasterećuju bolničke sustave. Imaju najveću ulogu u prevenciji bolesti, poglavito malignih. U svakodnevnom radu u ambulanti promiču dobrobiti zdravog načina života i važnost odazivanja na Nacionalne programe za rano otkrivanje raka. Istovremeno, LOM najbolje poznaje povijest bolesti svojih pacijenata i njihovih obitelji, te mogu indicirati preventivne pretrage za nasljedne tipove karcinoma pozivajući se na pozitivnu obiteljsku anamnezu. Liječnici primarne zdravstvene zaštite sudjeluju u svim stepenicama liječenja zloćudnih tumora. U većini slučajeva prvi postavljaju sumnju na dijagnozu maligniteta, upućuju na dijagnostičke pretrage za potvrdu sumnje, sudjeluju u specifičnom liječenju te praćenju recidiva. Veoma bitan čimbenik za bolesnika i obitelj su i dobre komunikacijske vještine obiteljskog liječnika i njegovo umijeće prenošenja informacija, bile one loše ili dobre. U domeni LOM je i palijativno liječenje kroz ublažavanje bolova, psihosocijalnu i emocionalnu podršku, liječenje komorbiditeta, otklanjanje simptoma, pružanje odgovarajuće medicinske skrbi i omogućavanje dostojanstvenog završetka života ukoliko je ishod bolesti tragičan. (1,2,3,4)

Liječnici obiteljske medicine cjelovito skrbe o zdravlju svojih onkoloških pacijenata integrirajući skrb o raku u već postojeću i stalnu primarnu zdravstvenu zaštitu. Kao članovi multidisciplinarnog tima omogućuju bolji kontinuitet skrbi, individualniji pristup pacijentu, te poboljšavaju i povezuju odnose među članovima drugih disciplina.

## **2. SVRHA RADA**

S obzirom na porast incidencije malignoma u svim dijelovima Zemlje te njihov očekivani rapidni porast, glavni javnozdravstveni cilj svake politike trebala bi biti sprječavanje nastupa bolesti.

Svrha rada je staviti naglasak na specijalnost obiteljske medicine kao glavnog aduta u borbi protiv raka, te kroz pregled dostupne literature dati jasne primjere visokoučinkovitih mjera primarne i sekundarne prevencije, ukazati na bolji terapijski uspjeh liječenja malignoma kada je liječnik primarne zaštite aktivni sudionik, te istaknuti dobrobiti palijativne skrbi pod vodstvom LOM, koji znači nezamjenjivu psihosocijalnu potporu za pacijenta, a veliku financijsku uštedu za zdravstveni proračun.

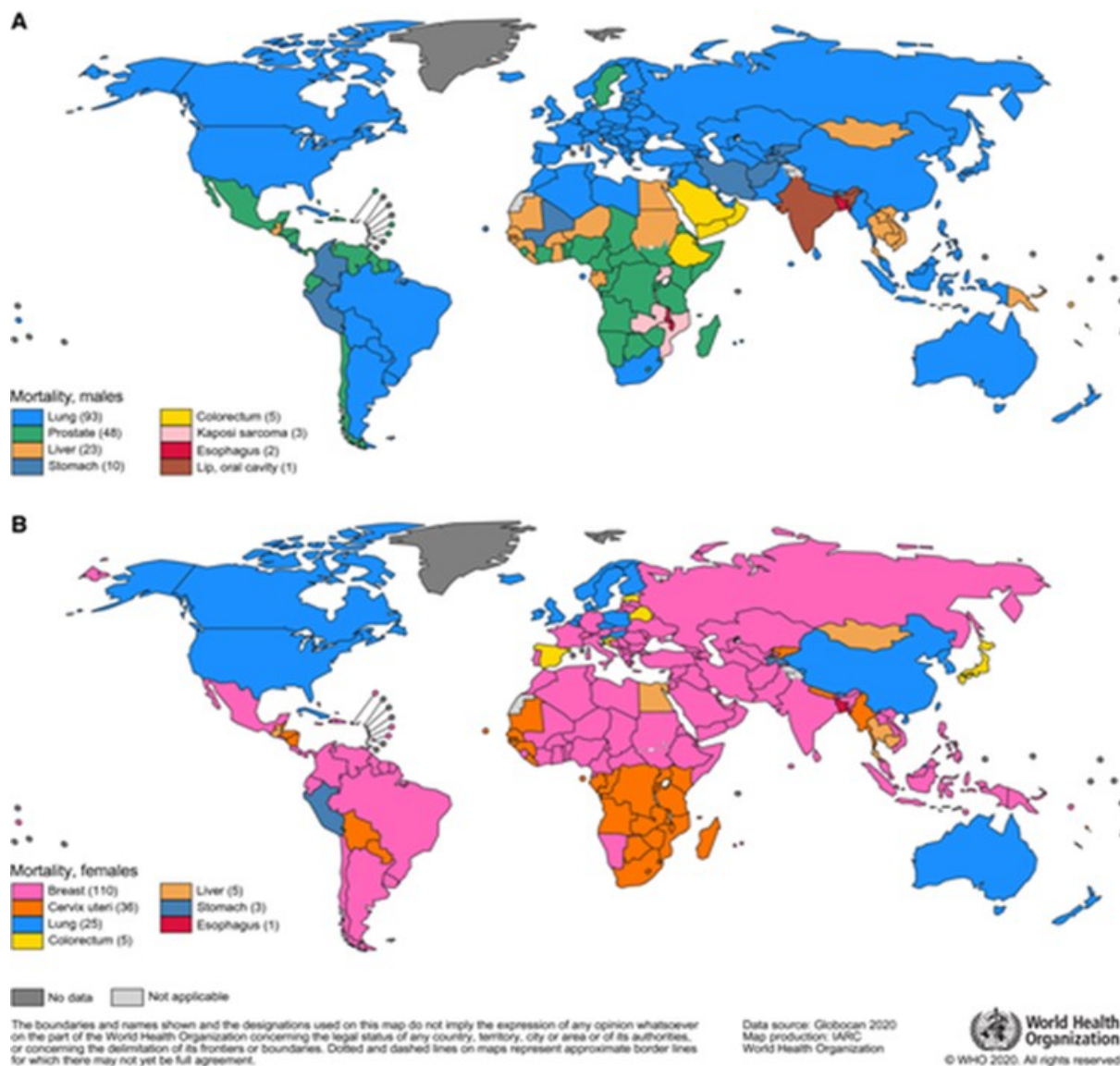
Obiteljski liječnik ima unikatnu priliku uistinu djelovati na svoje pacijente i promicati zdravlje, jer kroz njegovanje dugoročnih odnosa s čitavim obiteljima, on vrlo dobro upozna pacijente i ulijeva im najviše povjerenja.

### 3. EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH BOLESTI

Procjenjuje se da je u svijetu 2020. godine incidencija novih slučajeva karcinoma dosegla 19,3 milijuna te gotovo 10,0 milijuna smrtnih slučajeva od istih. Podaci su to iz baze GLOBOCAN 2020. koju je izradila Međunarodna agencija za istraživanje raka (*engl. - International Agency for Research on Cancer - IARC*). Procjene ove baze podataka ne odražavaju utjecaj teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirusa 2 (SARS-CoV-2), virusa odgovornog za koronavirusnu bolest 2019. (COVID-19), jer se temelje na ekstrapolacijama podataka o raku prikupljenih ranijih godina prije nastupa pandemije. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u 2019. godini rak je prvi ili drugi uzrok smrti prije 70. godine starosti u 112 od 183 zemlje, dok u 23 zemlje zauzima treće ili četvrto mjesto. (3)

Ženski rak dojke premašio je rak pluća kao najčešće dijagnosticirani rak (11,7% svih novih slučajeva raka). Ostala najčešća sijela u 2020. godini bili su karcinom pluća (11,4%), kolorektalni karcinom (10,0%), karcinom prostate (7,3%), ne-melanomski rak kože (6,21%) te rak želuca (5,6%). Rak pluća i dalje je vodeći uzrok smrti od raka s procijenjenih 1,8 milijuna smrtnih slučajeva (18%), a slijede ga kolorektalni karcinom (9,4%), rak jetre (8,3%), rak želuca (7,7%) te rak dojke (6,9%). (3, 5)

Ukupna je incidencija za oba spola bila dvostruko do trostruko veća u razvijenih zemalja u usporedbi s tranzicijskim zemljama, dok je smrtnost varirala. Primjerice, stope smrtnosti od raka dojke i raka vrata maternice bile su znatno veće u zemljama u tranziciji u odnosu na one razvijene (15,0 naspram 12,8 na 100 000 žena i 12,4 na 5,2 na 100 000 žena). Iako je puni opseg utjecaja pandemije COVID-19 u različitim svjetskim regijama trenutno nepoznat, posljedica iste su kašnjenja u dijagnozi i liječenju malignoma povezane s ograničenjem zdravstvenih usluga, obustavama programa probira te smanjenom dostupnošću i pristupu skrbi. Stoga se u nadolazećim godinama očekuje kratkotrajni pad novih slučajeva raka popraćen porastom dijagnoza u podmakloj fazi i većom smrtnošću. Očekuje se da će globalno opterećenje rakom 2040. godine biti 28,4 milijuna slučajeva, što je porast od 47% u odnosu na 2020. godinu, s većim porastom u tranzicijskim zemljama (64% do 95%) u odnosu na razvijene (32% do 56%). Uzroci su demografske promjene te povećanje čimbenika rizika povezanih s globalizacijom i rastućom ekonomijom. Napori usmjereni ka provođenju mjera prevencije od zloćudnih bolesti i pružanju njege onkološkim bolesnicima u zemljama u razvoju presudni su za globalnu kontrolu raka. (3)



**Slika 1. Najčešći uzroci smrtnosti od raka za svaku pojedinu zemlju u 2020. među (A) muškarcima i (B) ženama. Brojevi zemalja zastupljeni u svakoj rang listi uključeni su u legendu.**

*Izvor: GLOBOCAN 2020.*

#### 4. ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U PREVENCIJI MALIGNIH OBOLJENJA

Jedna od važnijih zadaća obiteljske medicine u cjelokupnoj skrbi za zdravlje pacijenata jest provođenje mjera prevencije od malignih oboljenja. Prema podacima Odjela za primarnu zdravstvenu zaštitu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u 2020. godini ukupni broj osiguranika u Republici Hrvatskoj iznosio je 3.668.903, odnosno 91,7% ukupnog stanovništva, a zdravstvenu zaštitu je koristilo 87,7% osiguranika. Iste godine u hrvatskim ambulantomama obiteljske medicine u obliku pregleda i/ili savjetovanja, zabilježeno je u prosjeku 6,2 konzultacije po osiguraniku. Zahvaljujući učestalim, dugotrajnim kontaktima liječnika i pacijenta te poznavanju bolesnika, njegove obitelji i njihovih životnih prilika, LOM se nalazi u idealnom položaju za provedbu preventivnih aktivnosti. (1,6)

Primarna prevencija nudi mogućnost sprječavanja razvoja raka i uklanjanja njegovih uzročnih čimbenika. Na LOM je educirati pacijente o štetnostima dokazanih okolišnih karcinogena te im pomoći u usvajanju zdravog životnog stila ispunjenog uravnoteženom prehranom, higijenom spavanja te redovitom fizičkom aktivnošću. Osim zaobilaženja poznatih štetnih okolišnih čimbenika povezanih sa zloćudnim bolestima, u primarnu prevenciju spadaju kirurška profilaksa i kemoprevencija raka. I za ovakvo djelovanje su LOM u povlaštenoj poziciji jer poznavajući obiteljsku povijest bolesti pacijenta, spomenutim mjerama mogu zaštititi ugrožene od nastupa raka za one tipove kojima je utvrđena genetska pojavnost. Sljedeći korak u sprječavanju nastanka karcinoma je sekundarna prevencija u vidu ranog otkrivanja, probira (*engl. screening*) te liječenja premalignih stanja, ali i onih malignih u najranijoj izlječivoj fazi. Kako su Nacionalni programi ranog otkrivanja raka predodređeni za točno definirane dobne skupine, i ovdje je zadaća LOM nezamjenjiva jer formira rizične skupine kojima su takvi preventivni pregledi potrebni i ranije. Riječ je o asimptomatskim pojedincima koji ili zbog pozitivne obiteljske ili upadne osobne anamneze imaju razloga obaviti probire i ranije, jer je više izgledno da obole od malignoma u mlađoj životnoj dobi. Kada bolest već bude dijagnosticirana i prisutni su simptomi, na red dolazi tercijarna prevencija. Osim na liječenje same bolesti i palijativne skrbi, ista je fokusirana na uklanjanje simptoma, sprječavanje komplikacija, ublažavanje boli te na često zaboravljenu psihološku podršku. LOM je najčešće prvi koji zamijeti simptome i znakove koji bi mogli upućivati na zloćudan tumor, a sve na temelju opažanja promjena na bolesniku, anamnestičkih ili heteroanamnestičkih spoznaja, kliničkog pregleda te ordiniranih laboratorijskih nalaza. Usprkos velikom opterećenju ambulanti obiteljske medicine, vrlo je važno da LOM održavaju redoviti fizički kontakt sa svim

svojim pacijentima, jer je ponekad samo inspekcija, kao prva od metoda klasičnog fizikalnog pregleda, dovoljna da liječnik primijeti negativne promjene i pobude mu sumnju na bolest bilo koje etiologije.(1)

#### **4.1. Primarna prevencija**

Prvi stupanj javno zdravstvene intervencije jest primarna prevencija. Ona podrazumijeva izbjegavanje štetnih čimbenika okoline za koja su epidemiološka istraživanja utvrdila povezanost s incidencijom pojedinih malignoma. Osim toga, bavi se unaprjeđenjem zdravlja te vodi brigu o ostalim aspektima zdravstvene problematike. Primarna prevencija usmjerena je na zdrave pojedince kojima se bolest ne može dijagnosticirati te ne ispoljavaju simptome, ali su prisutni rizični čimbenici. (1, 7)

##### **4.1.1. Pušenje**

Pušenje je ovisnost povezana s velikim brojem zloćudnih tumora među kojima se ističe karcinom pluća. Udisanjem duhanskog dima u tijelo čovjeka se unese oko 40 karcinogenih spojeva. Osim rak pluća, pušenje može uzrokovati rak usne šupljine, ždrijela, jednjaka, želuca, grkljana, cerviksa, gušterače, jetre, mokraćnog mjehura, bubrega, ali i leukemiju, stoga su opravdane težnje javno zdravstvenih politika usmjerenih ka prestanku pušenja te smanjenju inicijacije. Za trećinu smrtnih slučajeva od raka pluća u cijelom svijetu odgovorni su genetska predispozicija, veliko zagađenje zraka te izloženost inhalacijskim agensima od sagorijevanja krutih goriva za grijanje i kuhanje. Preostale dvije trećine smrtnih slučajeva pripisuje se pušenju. Incidencija i smrtnosti od raka pluća 3 do 4 su puta veće u razvijenim zemljama, no očekuje se promjena ovakve statistike s obzirom da 80% pušača u dobi  $\geq 15$  godina boravi u zemljama niskih i srednjih životnih standarda. Nadalje, primjetne su i razlike među muškarcima i ženama kao rezultat spolno specifičnog trenda pušenja. Naime, veća incidencija i smrtnost od karcinoma pluća pogađa muškarce, ali i ta situacija se s vremenom mijenja zbog povećanog broja aktivnih pušačica. Stoga se u nekoliko zemalja Europe i Sjeverne Amerike stope novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma pluća u žena približavaju ili izjednačavaju sa onima u muškaraca. Ovisnici koji puše  $\leq 14$  cigareta dnevno imaju čak 8 puta veću šansu oboliti od karcinoma pluća. Vrijedi stalno naglašavati mogućnost smanjenja ovog rizika ukoliko se prestane s pušenjem, a LOM to može najbolje postići upoznavajući pacijente pušače s konkretnim statističkim podacima. Primjerice, nakon 10 godina od prestanka pušenja rizik od nastanka raka pluća opada za 50%, a nakon 15 godina za 90%. Isto tako, potrebna je i izobrazba pušača o ugrozi pasivnih pušača, to jest nepušača koji udišu dim duhana u zadimljenim



prostorijama. Pasivni pušači i imaju povećan rizik od razvoja karcinoma pluća, i to 24% veći od nepušača koji ne borave s pušačima. Ovakvim, brojkama potkrijepljenim argumentima o dobrobiti prestanka pušenja postiže se najbolja motivacija među pušačima. (1,3)

Kako bi pomogla provedbi učinkovitih intervencija u svrhu smanjenja potražnje za duhanom na državnim razinama, Okvirna konvencija o kontroli duhana Svjetske zdravstvene organizacije je 2003. uvela paket mjera MPOWER. Isti se sastoji od 6 intervencijskih strategija; Nadzor upotrebe i preventivna politika; Zaštita ljudi od duhanskog dima; Pomoć u prestanku upotrebe duhana; Upozoriti na opasnosti duhana; Primijeniti zabrane oglašavanja, promocije i sponzoriranja duhana te Povećati porez na duhan. Od uvođenja paketa zamijećen je značajan napredak. U 2018. godini 65% svjetskog stanovništva u 136 zemlje obuhvaćeno je barem jednom mjerom u usporedbi s 15% stanovništva u 43 zemlje 2007. godine. Prevalencija upotrebe duhana opala je u 116 zemalja, posebno u onih s jačim provedbenim mjerama. Godine 2018. po prvi je put broj muškaraca koji upotrebljavaju duhan globalno počeo opadati unatoč rastu broja stanovništva, a pad broja korisnika duhana nastavio se od 2000. godine. Međutim, napredak je neujednačen jer 59 zemalja tek treba usvojiti barem jednu mjeru MPOWER, od kojih je 49 zemalja s niskim ljudskim razvojnim indeksom (*engl. Human Development Indeks-HDI*). (3, 8)

#### **4.1.2. Alkohol**

Alkohol je poznati karcinogen te je otprilike 5,8% mortaliteta kao posljedica raka povezano s ispijanjem alkohola. Postoje snažni dokazi da konzumacija alkohola povećava rizik od karcinoma usne šupljine, ždrijela, grkljana, jednjaka, želuca, crijeva, jetre, gušterače te dojke. Ova ovisnost često ide u kombinaciji s ostalim štetnim čimbenicima kao što su pušenje, prekomjerna tjelesna težina, loša oralna higijena te nezdrave prehrambene navike, a sve to dodatno povećava rizik od brojnih maligniteta. (1, 9)

Načini na koje alkohol uzrokuje rak su višestruki. Jetra većinu etanola ( $C_2H_5OH$ -čisti alkohol) u alkoholnim pićima koja konzumiramo pretvara u toksični nusprodukt acetaldehid. Etanol i acetaldehid izravno oštećuju stanice, a vezanjem s deoksiribonukleinskom kiselinom (DNK) uzrokuju i pogrešnu replikaciju stanica. Male količine etanola se razgrađuje u ustima i želucu. Ako se konzumira previše alkohola, tijelo ne uspijeva dovoljno brzo preraditi acetaldehid. Nakupljanje acetaldehida može prouzročiti nepovratno oštećenje DNK što može dovesti do raka. (10)

Konzumacija velike količine alkohola utječe na razinu hormona u krvi, rast i diobu stanica. Alkohol značajno povisuje razinu estrogena u cirkulaciji te tako neizravno povisuje rizik od razvoja raka endometrija, jajnika, dojke te debelog crijeva. (11)

Drugi neizravni način karcinogeneze alkohola jest kroz svojstvo djelovanja kao otapalo, čime olakšava apsorpciju ostalih karcinogena u stanice, posebno duhana, što dovodi do karcinoma usta, grla i jednjaka. (1)

Mjere prevencije konzumacije alkohola odnose se na strože kazne zbog vožnje u pijanom stanju, povišenje cijena alkoholnih pića te povišenje dobne granice u kojoj je kupnja i upotreba alkohola zakonom dopuštena. Ovakve regulative, uz stalne liječničke preporuke o smanjenju konzumacije alkohola temelj su smanjenja popularnog trenda. Ukoliko se radi o ovisnosti i dijagnozi alkoholizma, takvi pacijenti se liječe psihijatrijski te je pomoć LOM nedostatna. S druge strane, dodatan poticaj i motiv »rekreativnim« uživateljima da smanje konzumaciju alkohola, mogla bi biti edukacija liječnika primarne medicine o mogućoj dokazanoj reverzibilnosti rizika kod karcinoma grkljana, ždrijela i jetre nakon prestanka konzumacije. (4, 9)

#### **4.1.3. Prehrambene navike**

Oko 30% svih smrti nastale kao posljedice malignih oboljenja pripisuju se prehrambenim navikama i škodljivim čimbenicima iz hrane. Aditivi i pesticidi čine postotak od tek 1% karcinogena porijekla iz hrane, a 99% istih upravo su prirodni sastojci (npr. kofeinska kiselina prisutna u voću i nekim povrtnicama), tvari nastale djelovanjem mikroorganizama (npr. aflatoksin, proizvod plijesni *Aspergillus flavus*) ili tvari nastale pri termičkom procesuiranju hrane (npr. heterociklički aromatski amini nastali pečenjem mesa, ribe i peradi). Posljedni navedeni pokazali su se karcinogenima na životinjskim modelima gdje su uzrokovali rak dojke, kože, jetre te debelog crijeva. Poseban javnozdravstveni problem predstavlja način prehrane u kojoj prevladavaju zasićene masne kiseline, a takva navika često ide i s problemom pretilosti. (1)

Aflatoksini su klasa kancerogenih mikotoksina koje proizvode gljive *Aspergillus* i za koje je poznato da kontaminiraju velik dio svjetske opskrbe hranom. Aflatoksin B1 (AFB1) je najpotentniji iz klase te dokazano dovodi do razvoja hepatocelularnog karcinoma (*engl. hepatocellular carcinoma- HCC*) kod ljudi i životinja. Otkriveni su i drugi opasni učinci AFB1, uključujući suzbijanje rasta, pothranjenost i imunomodulaciju. Aflatoksini su nađeni u

globalnim zalihama hrane u iznimno visokim koncentracijama, posebno u neadekvatnom skladištenju kukuruza, kikirikija i soje. (12)

Nadalje, u hrani se kao nenamjerni nusproizvodi pripreme i prerade nalaze i spojevi nitrozamini. Ovi karcinogeni nastaju reakcijom nitrata ili nitrita s određenim aminima. Nitrozamini i/ili njihovi prekursori mogu se naći u raznim potrošačkim proizvodima poput usoljenog, konzerviranog, dimljenog mesa, alkoholnih pića, kozmetike i cigaretnog dima. Mogu se stvoriti i u ustima ili želucu od preteča nitrozamina u hrani. Posljednjih godina otkriveno je i da dezinfekcija pitke vode dikloraminom može rezultirati stvaranjem nitrozamina u tragovima. Ovi spojevi odgovorni su za povišen rizik od nastanka raka u različitim organima i tkivima, uključujući pluća, mozak, jetru, bubrege, mokraćni mjehur, želudac, jednjak i nazofarinks (1, 13)

Na kraju, masti i ulja nezaobilazni su rizikofaktori nastanka tumora različitih sijela. Tradicionalno se prehrana bogata mastima smatra štetnom za zdravlje. Višak masnih kiselina mijenja crijevnu mikrobiotu što dovodi do aktivacije proupalnih putova, povećanja crijevne propusnosti i sustavne upale. Eksperimentalni podaci pokazali su da sastav prehrambenih masti ima veći utjecaj na patogenezu raka od ukupnog sadržaja masti. Zasićene masne kiseline već se dugo smatraju štetnima, iako njihov umjereni unos uz uravnoteženu prehranu ne predstavlja zdravstveni rizik. Povećavaju incidenciju raka dojke, gušterače, prostate i debelog crijeva, a prema IARC-u, konzumacija konkretno crvenog mesa može povećati rizik od raka pluća, gušterače i prostate. Što se tiče nezasićenih masnoća, preporučuju se biljni izvori ispred životinjskih. Konzumacija istih, posebno maslinovog ulja, povezano je sa smanjenim rizikom za nastanak raka. (14)

Opća preporuka za smanjenje rizika od nastanka malignoma jest raznovrsna prehrana uz smanjeni unos crvenog i prerađenog mesa, rafiniranih žitarica, slatkiša, sokova, brze hrane i umaka. Dobrom strategijom u borbi protiv raka smatra se mediteranska prehrana. Ona podrazumijeva unos ekstra djevičanskog maslinovog ulja, povrća, voća, mahunarki, žitarica, orašastih plodova te ribe, odnosno namirnica s dokazanim antioksidativnim djelovanjem.(14)

#### **4.1.4. Pretilost**

Svjetska zdravstvena organizacija definira prekomjernu težinu i pretilost kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masnoće. Riječ je o složenoj multifaktorijalnoj bolesti. Svjetska prevalencija prekomjerne težine i pretilosti udvostručila se od 1980. godine do te mjere da je gotovo trećina svjetske populacije sada klasificirana kao preuhranjena ili pretiła. Stope pretilosti

porasle su u svim dobnim skupinama i u oba spola, neovisno o zemljopisnom mjestu, etničkoj pripadnosti ili socioekonomskom statusu. (15)

Za definiranje antropometrijskih karakteristika visine i težine kod odraslih, te za njihovo kategoriziranje u skupine koristi se indeks tjelesne mase (*engl. Body mass index - BMI*). To je mjerni podatak koji se dobije kada se tjelesna težina u kilogramima podijeli s kvadratom visine u metrima. Široko se koristi kao faktor rizika za razvoj ili prevalenciju bolesti te određivanje javnozdravstvenih politika. Međutim, BMI je prilično loš pokazatelj postotka tjelesne masti te njene lokalizacije, i nerealan pokazatelj za ljude atletske građe kojima je BMI veći na račun mišićne mase. Prema definiciji WHO (*engl. World Health Organization- WHO*) osoba je pothranjena ako je njezin BMI u rasponu od 15 do 19,9; normalne težine ako je BMI od 20 do 24,9; prekomjerne težine ako je BMI od 25 do 29,9; a pretila ako je BMI iznad 30. BMI od 25 do 29,9 zovemo preuhranjenost, dok se pretilost dijeli na pretilost I stupnja (BMI od 30 do 34,9) pretilost II stupnja (BMI od 34,9 do 39,9), te pretilost III stupnja (BMI od 40 ili više). (16)

Pretilost je čimbenik rizika za bolesti svih organskih sustava, a IARC povezuje istu i s povećanim rizikom od raka čak jedanaest različitih sijela: jednjaka, debelog crijeva i rektuma, žučnog mjehura, želuca, jetre, gušterače, dojke, endometrija, jajnika, bubrega te prostate. Pretilost je povezana s redoks reakcijama i hormonalnom neravnotežom koje djeluju progresivno na tumore. Osnovni uzrok jest sistemska upala uzrokovana prekomjernom adipoznošću, posebno visceralnom. Liječnici primarne zdravstvene zaštite imaju nezamjenjivu ulogu u pružanju pomoći pretilim pacijentima. Za početak, potrebno im je ukazati na sve negativne posljedice koje donosi prekomjerna debljina i važnost što hitnijeg liječenja dajući im konkretne podatke o mogućnosti smanjenja tih istih rizika, samo ukoliko reduciraju tjelesnu masu. Prema jednoj studiji iz Iowe iz 2003. godine, namjerni gubitak težine od > 9 kg smanjio je rizik od niza karcinoma, uključujući dojku, endometriju i debelo crijevo. Uz to, utvrđeno je da je gubitak težine u sudionika s pretilošću rezultirao smanjenjem tumorskih biomarkera. Pokazivajući im konkretne primjere, pretili bolesnike moguće je lakše motivirati i postići bolji napredak u skidanju nakupljenih kilograma, naravno, sve uz davanje podrške, motivacije, postavljanje ciljeva, upravljanje i liječenje. (4, 17)

#### **4.1.5. Izloženost karcinogenima i mutagenima u radnom okolišu**

Izlaganjem brojnim karcinogenima i mutagenima u radnom okolišu, veliki broj radnika u opasnosti je od razvoja profesionalnih bolesti. U njih se ubrajaju i zloćudne novotvorevine nastale izlaganjem štetnim čimbenicima različitih radnih mjesta. Prema odredbama Zakona o

obveznom zdravstvenom osiguranju, profesionalne su bolesti izazvane dužim neposrednim utjecajem procesa rada i uvjeta rada na određenim poslovima. Lista profesionalnih bolesti i poslova na kojima se te bolesti javljaju i uvjeti pod kojima se smatraju profesionalnim bolestima utvrđuju se Zakonom o listi profesionalnih bolesti („Narodne novine“ broj 162/98 i 107/07). (1, 18)

Poznati karcinogeni radnih okruženja su; azbest, koji uzrokuje karcinom pluća, pleure te potrbušnice; aromatski amini, jedni od rizikofaktora raka mokraćnog mjehura; benzen, povezan s leukemijama; krom, rizični čimbenik razvoja raka pluća; kemikalije u industriji kože, odgovorne za karcinom paranazalnih sinusa te mokraćnog mjehura; iperit, bojni otrov plikavac, povezan s karcinomom grkljana i paranazalnih sinusa; niklena prašina, uzrok karcinoma paranazalnih sinusa i pluća; policiklički ugljikovodici, zaslužni za razvoj raka pluća i kože; vinil-klorid, koji povećava incidenciju raka jetre; prašina drva, uzrok nastanka karcinoma paranazalnih sinusa te brojni drugi. (1)

Utvrđivanjem poveznica između učestalih malignih oboljevanja radnika pojedinih zanimanja, širom svijeta počele su izgradnje sustava zaštite pojedinaca usmjerene na otklanjanje rizičnih čimbenika na poslu. Time se, između ostalog, bavi specijalnost medicine rada koja vodi brigu o smanjenju opasnosti i štetnosti na radu, siguran rad i zaštitu zdravlja na radu. Zadaće su iste i informiranje te educiranje radnika. Funkcija liječnika primarne zdravstvene zaštite i ovdje ima veliku težinu, jer pacijente rizičnih profesionalnih okruženja mora poodštreno pratiti i pridavati im posebnu skrb. (19)

#### **4.1.6. Ultraljubičasto zračenje**

Ultraljubičasto zračenje (*engl. ultraviolet radiation- UVR*) djeluje i kancerogeno i mutageno te ima svojstva i inicijatora i promotora tumora. U izobilju štetnih agenata okoliša, UV zrake najvažniji su faktor rizika za nastanak raka kože i mnogih drugih kožnih bolesti. Iste su i od koristi ljudskom organizmu zbog prirodne sinteze vitamina D i endorfina u koži. Unatoč tome, pretjerano izlaganje UV zračenju nosi duboke zdravstvene rizike, uključujući kožne upale, atrofiju, pigmentirane promjene, degenerativno starenje i zloćudne bolesti. UV zrake izravno oštećuju DNK te su epidemiološki i molekularno povezane s tri najčešća tipa karcinoma kože; karcinomom bazalnih stanica, karcinomom skvamoznih stanica te malignim melanomom. (20)

Kožni zloćudni melanom i rak bazalnih stanica povezani su s opeklinama te s povremenim izlaganjem ultraljubičastom zračenju, posebno tijekom djetinjstva i/ili adolescencije. Suprotno tome, skvamozni stanični karcinom jače je povezan sa stalnim ili kumulativnim izlaganjem

suncu. Rak usnice također se ubraja u zloćudne novotvorevine kože, a uzročno je povezan s doživotnim izlaganjem suncu. Procjenjuje se da sunčevo ultraljubičasto zračenje uzrokuje oko 93% karcinoma kože i oko polovice karcinoma usana. (1, 21)

Povijesno gledano, ljudi su bili izloženi UV zračenju uglavnom kroz profesionalno izlaganje sunčevoj svjetlosti. Posljednjih godina, rekreacijsko izlaganje UV zračenju dramatično se povećalo zbog slobodnih aktivnosti na otvorenom, nošenja oskudnije odjeće te zbog težnje namjernoj preplanulosti u kozmetičke svrhe, primjerice namjernim sunčanjem i upotrebom solarija. Izloženost UV zraka u okolini geografski se razlikuje ovisno o intenzitetu sunčeve svjetlosti na određenom mjestu na Zemlji, čineći UV zrake najbližima ekvatoru, većim nadmorskim visinama te iznad područja s najvećim oštećenjem ozonskog omotača. Nije iznenađujuće da rizik od raka kože općenito odražava ovaj zemljopisni obrazac, posebno među osobama svijetle puti koje su osjetljivije na sunce. (20)

Općenito, ne-melanomski rak kože (isključujući karcinom bazalnih stanica), peti je rak po incidenciji u svijetu. To je najčešće dijagnosticirani rak u Australiji i Novom Zelandu gdje su stope na svijetu najviše i kod muškaraca i kod žena, a najčešće dijagnosticirani rak u Sjedinjenim Američkim Državama među muškarcima. Na sreću, ukupna incidencija melanoma u Australiji smanjuje se od 2005. (-0,7% godišnje), odražavajući uspjehe u kampanjama masovnih medija i javnozdravstvenih politika koje naglašavaju važnost sklanjanja od sunca te omogućuju pristup kvalitetnim proizvodima za zaštitu od sunca prema najvišim standardima. (3)

Zaključuje se da je za prevenciju zloćudnih promjena na koži potrebna edukacija o važnosti zaštite od sunca, osobito u ljetnim mjesecima. Preporuča se izbjegavanje boravka na suncu od 11 do 17 sati, čuvanje od opekline te razborita upotreba krema za sunčanje s faktorom 50+. Navedeno može smanjiti najmanje polovicu malignih tumora kože, poglavito melanoma koji ima najlošiju prognozu od svih kožnih tumora ako se kasno dijagnosticira. Uz to, rano prepoznavanje promjena na koži od liječnika primarne zdravstvene zaštite, te svjesnost javnosti o visokoj prevalenciji zloćudnih bolesti kože, mogu značajno povećati udio rano dijagnosticiranih kožnih tumora. (21)

#### **4.1.7. Ionizirajuće zračenje**

Prateći porast razvoja malignih neoplazmi u ljudi koji su preživjeli nuklearne katastrofe, u radnika izloženih ionizirajućem zračenju te u pacijenata liječenih radijacijskom terapijom, lako je bilo zaključiti da je učinak ionizirajućeg zračenja opasan po život. Vrste ionizirajućeg

zračenja su rendgensko zračenje, alfa, beta, gama-zračenje, zračenje masenim česticama i neutronske zračenje. Dijagnostičke pretrage koje »zrače« jesu radiografija (RTG), kompjuterizirana tomografija (*engl. computed tomography- CT*), kompjuterizirana pozitronska tomografija (*engl. Positron emission tomography- PET/CT* te *SPECT/CT- engl. Single-photon emission computed tomography*), višeslojna kompjuterizirana tomografija (*engl. multislice CT- MSCT*) te bilo kakve modifikacije spomenutih, uključujući postupke interventne radiologije. Kliničke manifestacije nisu ograničene samo na kasne učinke, poput nastupa novotvorenina, već se dijele na akutni radijacijski sindrom te odgođeno oštećenje zračenjem. I rane i kasne manifestacije ispoljavaju se u svim organskim sustavima, a pojava raka se najčešće razvija nakon perioda latencije od 5 do 10 godina. Novotvorine nastale kao posljedica zračenja su leukemije, osteosarkom, karcinom pluća, dojke, kože, štitnjače te angiosarkom jetre. Razvoj istih uvelike ovisi o dobi bolesnika i dozi zračenja, a mlađe osobe i veća doza čine značajniji rizik. Najugroženija skupina su fetusi, mala djeca te žene, a najosjetljivije stanice su spolne, stanice koštane srži te limfatičkih tkiva. (1, 22, 23)

U svrhu zaštite pojedinaca izloženim spomenutim štetnim čimbenicima, Državni zavod za radiološku i nuklearnu sigurnost je izdao Pravilnik o uvjetima i mjerama zaštite od ionizirajućeg zračenja za obavljanje djelatnosti s izvorima ionizirajućeg zračenja (»Narodne novine«, br. 141/13, 39/15 i 130/17). (24)

Nužno je zaštititi pacijente koliko je god to moguće. Potrebno je izvidjeti sve druge moguće opcije prije priklanja dijagnostičkim pretragama s ionizirajućim zračenjem. LOM mora imati valjane indikacije za radiološku pretragu, te ako je potrebno konzultirati se s radiologom za pravilan izbor metode. Ukoliko nije moguće izbjeći potencijalno štetnu dijagnostiku, potrebna je maksimalna zaštita pacijenata i to olovnim pregačama za gonade te olovnim štitnicima za vrat. (23)

#### **4.1.8. Virus**

Virusi su izravni potencijalni karcinogeni, za pojedine tipove raka i ključni rizikofaktori! Neki od virusa koji uzrokuju nastanak malignih bolesti jesu hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), Humani papillomavirus (HPV), virus humane imunodeficije (*engl. Human Immunodeficiency Virus- HIV*), Epstein-Barr virus (EBV) te humani herpesvirus 8 (HHV8). (1)

Hepatitis B i C virusi koji se prenose spolnim putem, krvlju, te s majke na dijete, usko su povezani s razvojem hepatocelularnog karcinoma (HCC) te intrahepatičnog kolangiokarcinoma. Glavni čimbenici rizika za nastanak HCC-a su kronična infekcija HBV-

om ili HCV-om, hrana kontaminirana aflatoksinima, konzumacija žestokog alkohola, prekomjerna tjelesna težina, dijabetes tipa 2 i pušenje. Nabrojani čimbenici rizika geografski izrazito variraju. Stope incidencije i smrtnosti od raka jetre smanjile su se u mnogim zemljama visokog rizika kao što su Kina, Tajvan, Republika Koreja te Filipini. Ovi trendovi vjerojatno odražavaju pad zaraze virusima HBV i HCV. Cijepljenje protiv HBV-a, kao oblik primarne prevencije najvišeg stupnja, postiglo je veliki uspjeh u javnom zdravstvu, dramatično smanjilo prevalenciju HBV infekcije i učestalost HCC-a diljem svijeta. Iako je važnost nevirusnih čimbenika rizika razvoja karcinoma jetre sve važnija, eliminacija virusnog hepatitisa ostaje ključna strategija za primarnu prevenciju raka jetre na globalnoj razini. Do kraja 2019. godine 189 zemalja je uvelo cjepivo protiv HBV-a u svoje nacionalne programe imunizacije dojenčadi, a globalna pokrivenost s 3 doze cjepiva protiv hepatitisa B procijenjena je na 85%. Nažalost, još uvijek ne postoji cjepivo protiv HCV-a te su regije s najvišim HCV prevalencijama uglavnom nerazvijene zemlje u kojima se velik dio infekcija javlja u zdravstvenim ustanovama nesterilnim davanjem injekcija i tijekom drugih invazivnih postupaka. Poboljšanje kontrole infekcije sigurnosnim mjerama, kao što je sigurna transfuzija krvi, prevencija prijenosa s majke na dijete, pružanje čistih igala intravenskim narkomanima te upotreba kondoma, ključni su aspekti primarne prevencije zarazom hepatitis C virusom. (3)

Maligne bolesti bile su jedna od najranijih prepoznatih manifestacija koje su dovele do opisa sindroma stečene imunodeficijencije (*engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome- AIDS*), bolesti uzrokovana HIV-om. Isti se prenosi vertikalno, spolno i krvlju. Većina karcinoma u bolesnika s AIDS-om povezana je s koinfekcijom onkogenim virusima, poput Epstein-Barr virusa, humanog herpesvirusa 8 i humanog papiloma virusa, a posljedični zloćudni tumori javljaju se sekundarno zbog smanjenog imunološkog nadzora protiv virusa i tumorskih stanica zaraženih virusom. Preko 50% limfoma u AIDS-u povezano je s EBV i / ili infekcijom HHV8. Bolesti povezane s HHV8 uključuju Kaposijev sarkom, primarni izljevni limfom i multicentričnu Castlemanovu bolest. (25)

Sveprisutni B-limfotrofni herpesvirus, EBV, pronađen je u stanicama tumora heterogene skupine zloćudnih bolesti; Burkittov limfom, limfomi povezani s imunosupresijom, drugi ne-Hodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom, nazofaringealni karcinom, karcinomi slični limfoepiteliomu i leiomiosarkom povezan s imunodeficijencijom. (25, 26)

Koinfekcija HIV-om i HPV-om povezana je s povećanim rizikom od različitih karcinoma skvamoznih stanica epitelnih tkiva. (25)



Za primarno prevenirati HIV ne postoji cjepivo, pa se najefektivnije mjere zaštite odnose na što sterilnije invazivne medicinske postupke, omogućavanje čistog pribora ovisnicima o opojnim drogama te edukacija o važnosti upotrebe zaštite pri spolnim odnosima rizičnih skupina, kao što su prostitutke i intravenski ovisnici.

#### **4.1.9. Profilaktično cjepivo protiv infekcije Humanim papilomavirusom (HPV)**

Infekcija humanim papiloma virusom (HPV), jedna je od najčešćih spolno prenosivih bolesti te se procjenjuje da 80% spolno aktivnih žena i muškaraca biva zaraženo HPV-om u nekom trenutku svoga života. Trajna infekcija dovodi do premalignih promjena koje, ako se ne liječe, mogu dovesti do raka. HPV infekcija povezana je s karcinomima vrata maternice, vagine, vulve, penisa, orofaringealnim te analnim karcinomima. Zanimljivo je da je Humani papiloma virus tip 16 i 18 odgovoran za više od 90% svih karcinoma cerviksa, a isti je četvrti najčešće dijagnosticiran rak i četvrti vodeći uzrok smrti od raka kod žena u cijelom svijetu. ( 3, 27, 28)

Do danas je identificirano više od 200 tipova HPV-a. Virus se prenosi vaginalnim, oralnim i analnim spolnim odnosom, a također je moguć prijenos HPV-a s majke na dijete tijekom poroda. Pojedini tipovi HPV-a inficiraju kožno tkivo i uzrokuju nastanak benignih kondiloma, dok drugi tipovi ciljaju na sluznice cervikalne i usne regije. Ovisno o onkogenom potencijalu, pojedini tipovi HPV-a kategorizirani su kao visoko rizični, točnije kancerogeni. Najčešći onkogeni tipovi jesu već spomenuti 16 i 18, a ovdje se ubrajaju i tip 31 te 33. Nasuprot visoko rizičnim tipovima, HPV6 i 11 najčešći su tipovi niskog rizika/ne-onkogenog potencijala te se u pravilu izoliraju iz genitalnih bradavica. Ljudski papiloma virus nužan je, ali nije dovoljan uzrok za nastanak raka vrata maternice. Ostali važni kofaktori uključuju spolno prenosive bolesti (HIV i *Chlamydia trachomatis*), pušenje, konzumacija alkohola, promiskuitet, rani prvi spolni odnos, veći broj porođaja te dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva. Stope zaraze HPV-om ostaju nerazmjerno visoke u tranzicijskim zemljama u odnosu na one razvijene. (27, 29)

Postoji mogućnost za laku prevenciju zaraze ovim virusom i posljedičnim malignim lezijama. U primarnu prevenciju spada profilaksa cjepivom, a u sekundarnu redoviti ginekološki pregledi uz probire na premaligne i maligne promjene. Najnovije cjepivo pokriva čak 9 tipova HPV-a. Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. FDA- *U.S. Food and Drug Administration*) 2014. godine odobrila je devetvalentno cjepivo Gardasil 9 koje nudi zaštitu od tipova 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53, i 58. Ono se primjenjuje u dvije doze za mlađe od 15 godina, te u tri doze za petnaestogodišnjake i one starije. Gardasil 9 ima potencijal zaštititi od približno 90% karcinoma

vrata maternice. Analize predviđaju da će se, ukoliko se postigne globalna strategija kombinirane intenzivne procjepljenosti protiv HPV-a, uz redovite probire, do 2100. godine učestalost raka vrata maternice smanjiti za čak 97%. (27)

Nacionalni programi cijepljenja protiv HPV-a pokrivaju oko 30% globalne ciljne populacije. Procjepljenost je znatno veća u zemljama s visokim dohotkom, gdje je oko 32% žena u dobi od 10 do 20 godina primilo cjepivo do 2014. godine. S druge strane, većina zemalja s izrazito niskim dohotkom i dalje je nezaštićena gdje je samo 1% adolescentica dobilo dvije, odnosno tri doze cjepiva. Budući da se više od 80% smrtnih slučajeva raka vrata maternice zbiva u zemljama s niskim i srednjim BDP-om (BDP-*Bruto domaći proizvod*), primjena cjepiva protiv HPV-a trebala bi biti hitna intervencija javnog zdravstva u tim zemljama. (27)

U Republici Hrvatskoj raste interes za neobavezno cijepljenje protiv HPV-a, iako smo daleko ispod razvijenih zemalja prema procjepljenosti. Hrvatski zavod za javno zdravstvo omogućava besplatno cijepljenje protiv HPV infekcije za sve učenike i učenice osmog razreda osnovne škole te za sve osobe mlađe od 25 godina starosti. Cijepiti se mogu i stariji, ali uz plaćanje. U prezentiranju ove profilaktičke strategije potrebno je aludirati na roditelje, jer su oni ti koji odlučuju za svoju djecu. Najbolji način za povećane interesa jesu edukativne radionice u školama, reklamiranje putem medija te na kraju, ono najvažnije, savijet liječnika obiteljske medicine, školske medicine te liječnika specijalista primarne zdravstvene zaštite žena koji imaju daleko najveći utjecaj na odluke svojih pacijenata. (30)

#### **4.1.10. Bakterije**

Karcinogen prvog reda dobro je poznata bakterija *Helicobacter pylori*, izravno u svezi s nastankom raka želuca. Rak želuca i dalje je važan rak u svijetu rangirajući se na peto mjesto po incidenciji i na četvrto mjesto po smrtnosti. Stope su dvostruko veće kod muškaraca nego kod žena. U muškaraca je to najčešće dijagnosticirani rak i vodeći uzrok smrti od raka u zemljama Južne i Srednje Azije. Stope incidencije su najviše u istočnoj Aziji (Japan i Mongolija, zemlje s najvećom incidencijom u oba spola) te istočnoj Europi. (1, 3)

Iako se rak želuca često navodi kao jedan entitet, općenito se može klasificirati u dvije topografske podjedinice, kardiju (gornji, početni dio želuca) i ne-kardiju (preostali, donji želudac). Ti se entiteti razlikuju u pogledu čimbenika rizika, karcinogeneze i epidemioloških obrazaca. Kronična infekcija *Helicobacter pylori* smatra se glavnim uzrokom ne-kardijskog karcinoma želuca pri čemu se gotovo svi slučajevi pripisuju ovoj bakteriji. Prevalencija *H. pylori* infekcije izuzetno je velika, zaražavajući 50% svjetske populacije, a njena geografska

razlika razumno korelira s onom učestalosti raka želuca. Međutim, manje od 5% zaraženih razvit će karcinom, vjerojatno zbog razlika u genetici bakterija, domaćina, starosti zaraze i čimbenicima okoliša. Utvrđeni rizikofaktori uz *H. pylori* za ne-kardijski rak želuca uključuju konzumaciju alkohola, pušenje duhana i hrana konzervirana soljenjem. Nizak unos voća nasuprot velikom unosu prerađenog mesa te mesa i ribe s roštilja mogu povećati rizik. Iako karcinomi želučane kardije u prisutnosti infekcije *H. pylori* pokazuju povezanost s želučanom atrofijom, kardijski karcinom želuca obično nije povezan s infekcijom *H. pylori*, a može biti čak i inverzno povezan u nekim populacijama. Stope incidencije i smrtnosti od karcinoma ne-kardijskog želuca kontinuirano opadaju u posljednjih pola stoljeća u većini populacija. Trendovi se pripisuju neplaniranom trijumfu prevencije uključujući smanjenu prevalenciju *H. pylori* i poboljšanja u očuvanju i skladištenju namirnica. S druge strane, nedavna zapažena otkrića su porast učestalosti obaju karcinoma želuca među mlađim odraslim osobama u zemljama i s niskim i visokim rizikom. Pretpostavlja se da je uzrok tome sve veća prevalencija autoimunog gastritisa i disbioze želučanog mikrobioma, a koja je vjerojatno izravna posljedica povećane uporabe antibiotika i sredstava za suzbijanje kiseline. (3)

Iako mali postotak pozitivnih na *H. Pylori* razvija želučani karcinom, obiteljski liječnik svakako mora trojnom terapijom eradicirati bakteriju u takvih bolesnika. Uvijek je poželjno naglašavati negativne učinke bespotrebne upotrebe antibiotika te educirati pacijente o potencijalnoj opasnosti prekomjerne konzumacije usoljene i konzervirane hrane koja može biti prijelomna za razvoj ovog malignog tumora.

#### **4.1.11. Lijekovi**

Do današnjeg dana mnoštvo je lijekova dovedeno u vezu s razvojem karcinoma. Neki od njih su svakodnevno, masovno korišteni lijekovi dostupni i bez recepta. Procjenjuje se da je oko 2% svih zloćudnih novotvorevina nastalo uporabom određene količine medikamenata kroz duže vrijeme. LOM bi kod pripisivanja recepata morao imati na umu koji su to lijekovi i težiti što bržem ukidanju kad prestane potreba za njima, ili razmišljati o adekvatnoj zamjeni, a sve to uz savjetovanje sa specijalistima. (1)

Lijekovi za koje je dokazano povišenje rizika od nastanka malignoma su (1,31);

- a) Inhibitori protonske pumpe (IPP), često korišteni lijekovi u gastroenterologiji, iako sigurni za kratkotrajnu uporabu, dugotrajno značajno povećavaju rizik od razvoja raka želuca,

- b) Antidijabetici, različite skupine lijekova za liječenje dijabetesa tipa 2 povezani su s povećanjem rizika od raka mjehura (glitazoni), raka štitnjače (liraglutid) te raka gušterače (gliptini),
- c) Alkilirajuće citostatici, s jedne strane korisni u liječenju brojnih karcinoma, s druge strane u korelaciji su s nastankom leukemija,
- d) Androgeni anabolički steroidi korišteni primjerice u liječenju muškog hipogonadizma, dokazano karcinogeno djeluju na jetru,
- e) Klornafazin, uspješan u liječenju hematoloških bolesti, dokazan je karcinogen za mokraćni mjehur,
- f) Estrogeni u svojoj širokoj primjeni znani su po mnoštvu mogućih negativnih efekata, neki od njih su i povećana pojavnost raka cerviksa, dojke, rodnice i jetre, ali u kombinaciji s ostalim precipitirajućim čimbenicima,
- g) Imunosupresivi, uz svoj terapijski potencijal za određene zloćudne bolesti, posjeduju i onaj štetni. Naime, djeluju pro-tumorski na pojedina tkiva i zato uzrokuju non-Hodgkinov limfom kože, Kaposijev sarkom te melanom,
- f) Fenacetinski analgetici, lijekovi za suzbijanje bolova, potencijalno mogu akumulacijom dugim nizom godina oštetiti bubrežnu nakapnicu i izazvati karcinom.

#### **4.1.12. Kemoprevencija raka**

Kemoprevencija raka definira se kao uporaba prirodnih, sintetičkih ili bioloških kemijskih sredstava za suzbijanje ili sprečavanje kancerogene progresije u invazivni rak. Ovdje ubrajamo karotenoide, vlakna, vitamine, makro i mikroelemente iz voća i povrća, izotretinoin, nesteroidne antiupalne lijekove te lijekove antagoniste estrogena. Uspjeh kliničkih ispitivanja o prevenciji raka u visoko rizičnim populacijama sugerira da je kemoprevencija racionalna i privlačna strategija. Najpogodnija kemoprotektivna tvar bi trebala biti učinkovita, sigurna, ekonomična, pristupačna te lako primjenjiva. Pogodnosti koje nude dostupne kemoprotektivne tvari idealno je predstaviti u ordinacijama obiteljske medicine. (1, 32)

Zbog brojnih koristi koje nudi prehrana bogata voćem i povrćem, LOM bi trebali naglašavati važnost konzumacije istih. Za smanjenje rizika od razvoja karcinoma preporuča se na dan unijeti minimalno 20-30 grama vlakana te 5 obroka na dan koja uključuju voćke i povrtnice. Iste pomažu i u redukciji debljine što svakako pridonosi cjelokupnom smanjenju spomenutog rizika. Za popularizaciju konzumacije ovih nutritivno vrijednih namirnica zaslužne su i državne politike. Nažalost, u zemljama u razvoju još uvijek je zdrava hrana evidentno skuplja od

nezdrave i brze, a to uvelike otežava da stanovništvo tranzicijskih zemalja prigrli zdraviji način prehrane. (1)

#### **4.1.13. Kirurška profilaksa malignoma**

Zahvaljujući novim spoznajama o staničnoj biologiji i genetici, razjašnjene su patogeneze brojnih bolesti, posebice raka. Članovima u srodstvu s oboljelima od nasljednih bolesti danas je moguće u ranoj životnoj dobi utvrditi jesu li naslijedili mutirani alel koji uzrokuje bolest. U nasljednim zloćudnim bolestima to je posebno važno jer kod članova obitelji kod kojih je dokazana genetska predispozicija za razvitak karcinoma postoji mogućnost uklanjanja organa predodređenog za razvoj raka, prije nego što se zloćudni tumor razvije ili dok je on »*in situ*«. "Profilaktička kirurgija" za nasljedne zloćudne bolesti primjenjive su samo ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji; genetska mutacija koja uzrokuje nasljedni zloćudni tumor mora imati vrlo visoku penetraciju i biti izražena bez obzira na čimbenike okoliša; mora postojati vrlo pouzdan test za identificiranje pacijenata koji su naslijedili mutirani gen; organ se mora moći ukloniti s minimalnim morbiditetom i gotovo bez smrtnosti; mora postojati prikladna zamjena za funkciju uklonjenog organa; mora postojati pouzdana metoda koja će s vremenom utvrditi je li pacijent izliječen "profilaktičkom operacijom". (1, 33)

Sindromi arhetipske bolesti koji udovoljavaju svakom od pet gore spomenutih kriterija i gdje je profilaktička operacija najkorisnija jesu sindromi multiple endokrine neoplazije (*engl. Multiple endocrine neoplasia*- MEN) tipa 2: MEN2A, MEN2B te srodni obiteljski medularni karcinom štitnjače. U potonjem se izvodi tireoidektomija. Ostali česti primjeri su; orhidopeksija u muškaraca s kriptorhizmom radi sprječavanja razvoja karcinoma testisa; kolektomija u pacijenata s dijagnosticiranom obiteljskom adenomatoznom polipozom te hereditarnim rakom debelog crijeva; mastektomija u pacijentica s obiteljskim karcinomom dojke te ovarijektomija u pacijentica s obiteljskim karcinomom jajnika. (1, 33)

#### **4.2. Sekundarna prevencija**

Sekundarna prevencija usmjerena je ka otkrivanju potencijalnih bolesnika u najranijim fazama bolesti kada još uvijek nema simptoma i kada su to naizgled zdravi pojedinci. Cilj ove intervencije jest zaustavljanje daljnjeg napredovanja bolesti i sprječavanje nastupa kliničkih manifestacija. Ovdje spada *screening*, odnosno nacionalni program probira za rak u kojemu se među rizičnom skupinom „detektiraju“ pacijenti s malignitetom u pretkliničkom stadiju te se zatim podvrgavaju daljnoj dijagnostici i terapijskim mogućnostima. (1, 7)

### **4.3. Nacionalni programi ranog otkrivanja raka**

Metode probira koje se provode na nacionalnoj razini moraju zadovoljavati sljedeće kriterije; da su visoko osjetljive te visoko specifične; da su značajnih prognostičkih vrijednosti; da su primjenjive široj populaciji; da su jednostavne i brze; da nisu štetne; da su prihvaljive pacijentima kako bi njihova suradnja bila veća; da su jeftine; poznatog tijeka bolesti te povoljnog učinka ranog otkrivanja bolesti. U Republici Hrvatskoj na snazi su Nacionalni programi ranog otkrivanja sljedećih zloćudnih bolesti: raka dojke, raka grlića maternice, raka debelog i zadnjeg crijeva, raka prostate te raka pluća. (1)

#### **4.3.1. Rak dojke**

Karcinom dojke vodeći je malignom po incidenciji te peti vodeći uzrok smrtnosti od raka u svijetu, a u mnogo tranzitornih i nerazvijenih zemalja prvi vodeći uzrok mortaliteta. Zato već dugi niz godina diljem svijeta djeluju programi primarne prevencije raka dojke. (3)

Uz *screening-e*, smanjenje tjelesne težine i konzumacije alkohola te poticanje tjelesne aktivnosti i dojenja, mogu utjecati na pad učestalosti raka dojke u svijetu. Širokopopulacijski programi probira za rak dojke imaju za cilj smanjenje smrtnosti od istog ranim otkrivanjem i učinkovitim liječenjem. SZO preporučuje organizirani, populacijski zasnovan mamografski pregled svake 2 godine za žene s prosječnim rizikom od raka dojke u dobi od 50 do 69 godina. U Hrvatskoj poziv obuhvaća spomenutu skupinu žena, i to svake godine. (3, 34)

Mamografija je rendgenska snimka dojki kojom se mogu uočiti promjene na dojkama u asimptomatskih žena, u pretkliničkoj fazi, i do dvije godine prije pojave simptoma poput kožnih promjena, iscjetka te krvčica. U žena u postmenopauzi ova je metoda izrazito visoke osjetljivosti i specifičnosti te premašuje 90%. Poželjno je da svaka žena između 38. i 40. godine života učini svoj prvi mamografski pregled, dok one s rakom dojke u užoj obitelji i ranije. Cilj ovog programa jest otkrivanje raka dojke u najranijoj mogućoj fazi, čije liječenje tada smanji smrtnost za 25-30%. (1, 34)

Mamografski probir ima i ograničenja poput pretjerane dijagnoze i pretjeranog liječenja, te razvoj karcinoma između dviju uzastopnih mamografija. Unatoč tome, redoviti mamografski pregledi bi trebali biti navika svih žena i neizostavna pretraga svake godine. (1, 3)

### 4.3.2. Rak grlića maternice

Karcinom cerviksa kao četvrti po incidenciji i mortalitetu među malignomima izuzetno je dobre prognoze ukoliko se dijagnosticira u ranim stadijima bolesti. Programi probira za rak vrata maternice ubrzao je pad njihove implementacije u mnogim zemljama Europe, Australije i Oceanije te Sjeverne Amerike. U nedostatku djelotvornog probira u zemljama Istočne Europe, Afrike i Srednje Azije, u posljednjim generacijama naglo je porastao prijevremeni mortalitet od ove zloćudne bolesti. Rak vrata maternice smatra se gotovo potpuno spriječivim zbog visoko učinkovitih primarnih (HPV cjepiva) i sekundarnih (*screening*) mjera prevencije. Zato je u svim regijama od presudne važnosti osigurati provođenje programa probira i cijepljenja. (3)

Probir temeljen na citologiji već je desetljećima temelj dijagnostike i sekundarne prevencije raka vrata maternice. Papanicolaou test (PAPA test) dijagnostička je metoda koja otkriva maligne i premaligne lezije. PAPA test visoko je osjetljiv i specifičan probir, vrlo jednostavan za primjenu te jeftin. Radi se o citološkoj tehnici pomoću koje se analiziraju karakteristike odljuštenih stanica vagine, cerviksa i endometrija. Poremećaje diferencijacije označavaju promjene oblika i veličine jezgre, pojave nukleola, poremećaji strukture kromatina, promjene izgleda citoplazme i omjera veličine jezgre u odnosu na citoplazmu. Probir na rak grlića maternice se osim na PAPA testu zasniva i na dijagnostici nukleinske kiseline HPV virusa pomoću PCR metode (*engl. Polymerase Chain Reaction- PCR*) te na serologiji koja dokazuju prisutnost protutijela na antigen HPV virusa u krvi. Serološke metode imaju sposobnost dokazivanja anti-HPV IgG protutijela na antigene kapside virusa, ali se one rijetko koriste u dijagnostičke svrhe zbog svoje niske osjetljivosti. PCR je daleko najosjetljivija i najspecifičnija metoda određivanja nukleinske kiseline HPV virusa koja može otkriti trenutnu i perzistentnu infekciju ovim virusom. (35, 36)

U razvijenim se zemljama kao poziv na testiranje žena koristi metoda organiziranog nacionalnog programa probira, u kojem žene poštom dobivaju poziv na probir. Drugi način je oportunistički probir, u kojem se redoviti probir pomoću PAPA testa obavlja samo kod žena koje samoinicijativno dođu kod ginekologa. Takva metoda probira je lošija jer se kontroliraju iste pacijentice, dok je stopa pokrivenosti populacije znatno niža nego kod organiziranog probira. Preporuke SZO jesu pregled žena starijih od 30 godina Papanicolaouovim testom svake 3 do 5 godina ili HPV testiranjem svakih 5 godina, zajedno s pravodobnim i učinkovitim liječenjem prekanceroznih lezija ukoliko postoje. U Hrvatskoj su ovim programom obuhvaćene žene od 25. do 64. godine života dobivanjem poziva svake 3 godine, iako se preko HZJZ može

po vlastitom izboru testirati minimalno jednom godišnje, te više ukoliko je citološki bris bio patološki. (3, 34, 36)

Iako svatko drži zdravlje u svojim rukama, stalne podsjetke, upiti i bilježenje liječnika obiteljske medicine o tome kada su njegove pacijentice posljednji put obavile ginekološki pregled i PAPA test, može potaknuti i navesti da se barem jedan dio pacijentica pribilježi na ovaj jednostavan, bezbolan pregled.

#### **4.3.3. Rak debelog i zadnjeg crijeva**

Kolorektalnom karcinomu pripada treće mjesto po incidenciji, ali drugo po smrtnosti. Stope incidencije su približno 4 puta veće u razvijenim zemljama u usporedbi s tranzicijskim, ali je u posljednjih veća stopa smrtnosti. Rak debelog crijeva može se smatrati biljgom društveno-ekonomskog razvoja i okretanju sjedilačkom načinu života. (3)

I za ovaj karcinom postoji mogućnost adekvatne sekundarne prevencije. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Republici Hrvatskoj okuplja sve žene i muškarce u dobi od 50 do 74 godina. Isti se pozivaju na testiranje tri uzorka stolice na okultna, nevidljiva krvarenja. Pozivi stižu svakih dvije ili tri godine, a pacijenti s pozitivnim nalazom upućuju se na kolonoskopiju ili fleksibilnu sigmoidoskopiju. Tim postupcima može se utvrditi uzrok krvi u stolici te odmah napraviti eventualnu polipektomiju ili odstranjenje tumora ukoliko je već razvijen. U polovici se bolesnika s krvi u stolici pronađe karcinom. Cilj programa jest otkrivanje raka debelog crijeva u početnoj fazi te smanjenje mortaliteta za 20%. Ovaj malignom često ne daje nikakve simptome na početku, zato je prijeko potrebno svoje pacijente poučiti o važnosti pregleda i sve dobrobiti koje ono pruža. Nužno je stalno naglašavati kako se rak ne događa samo drugima, i da je hrabro i odgovorno odazivati se na ovaj probir. Posebno treba paziti na bolesnike s obiteljskom adenomatoznom polipozom koji preskaču korak s testiranjem stolice i idu odmah na kolonoskopsku pretragu, kao i pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom u prvom koljenu. (1, 34)

#### **4.3.4. Rak prostate**

Rak prostate je drugi po učestalosti zloćudni tumor i peti uzrok smrti od raka kod muškaraca u 2020. godini. Riječ je o najčešće dijagnosticiranom malignomu u muškaraca u više od polovice (112 od 185) zemalja svijeta. O etiologiji ovako čestog sijela tumora kod muškog spola relativno se malo zna. Utvrđeni čimbenici rizika ograničeni su na dob, obiteljsku anamnezu i određene genetske mutacije (npr. BRCA1 i BRCA2- *engl. BReast CAncer genes 1 and 2*) i



stanja (Lynchov sindrom). Do danas je utvrđeno nekoliko čimbenika životnog stila i okoliša za koje su dokazi uvjerljivi, a to su pušenje te prekomjerna tjelesna težina. (3)

Cilj Nacionalnog programa ranoga otkrivanja raka prostate jest smanjiti mortalitet od ovog tumora. Ciljana grupa okuplja muškarce iznad 40. godine s rakom prostate u obitelji, muškarce iznad 50. godine s manifestnim simptomima prostatizma, te muškarce iste dobi bez simptoma, koji samoinicijativno zatraže pregled. Ispitanike pozitivnih nalaza zatim se upućuje na daljnje pretrage kao što su ultrazvuk i biopsija. (37)

Metode probira za ovaj karcinom su u vidu digitorektalnog pregleda, transrektalnog ultrazvuka te mjerenja za prostatu specifičnog antigena (*engl. prostate specific antigen- PSA*). Navedeno se u ciljanoj populaciji optimalno obavlja jednom godišnje. Digitorektalni pregled- DRP te transrektalni ultrazvuk- TRUS (*engl. transrectal ultrasound*) niske su specifičnosti i osjetljivosti jer samo 20% muškaraca s patološkim nalazima ima i bolest. S druge strane, u gotovo 25% bolesnika s karcinomom prostate uz udaljene metastaze, digitorektalni nalaz i nalaz transrektalnog ultrazvuka budu bez osobitosti. (1)

Prostatični serumski antigen (PSA), neutralna je serinska proteaza koju luče isključivo epitelne stanice prostate pa je stoga izuzetno organospecifičan. Mjerenje PSA iz krvi korisno je u različitim fazama liječenja raka prostate uključujući probir, procjenu budućeg rizika od razvoja raka, otkrivanje ponavljajuće bolesti nakon lokalne terapije i u liječenju uznapredovale bolesti. Opće je poznato da povišeni PSA korelira s prisutnošću karcinoma. (38, 39)

Ukoliko se otkrije na vrijeme ovaj tumor ima odličnu prognozu. Odazivanje na redovite preglede u sklopu Nacionalnog programa od izuzetne je važnosti, te bi uz liječnika primarca društvo trebalo skupno poticati sve muškarce da se uistinu redovito kontroliraju.

#### **4.3.5. Rak pluća**

Karcinom pluća do nedavno je bio broj jedan karcinom po učestalosti, a sada se nalazi na drugom mjestu nakon karcinoma dojke. Još uvijek je incidencija previsoka, a prema mortalitetu još uvijek čvrsto zauzima prvo mjesto. Takva statistika posljedica je pošasti pušenja koja u Našoj Domovini ne jenjava. (3)

U Hrvatskoj je 2020. predstavljen Nacionalni program probira i ranog otkrivanja raka pluća, prvenac u Europskoj Uniji. Uvođenjem ovog prijeko potrebnog *screening*-a, u Republici Hrvatskoj dijagnosticirat će se karcinomi pluća u ranijim fazama, a to će povećati mogućnosti radikalnog liječenja i poboljšati ukupno petogodišnje preživljenje te smanjiti

smrtnost. Metoda koja se koristi u ovom probiru je kompjuterizirana tomografija niske doze zračenja (*eng. low dose computed tomography- LDCT*). Namjenjena je populaciji visokog rizika za obolijevanje od ove zloćudne bolesti. Riječ je o novom programu probira te u ovom trenutku još uvijek nisu jasno definirane preporuke za ciljanu populaciju. Poučeni dosadašnjim rezultatima istraživanja te iskustvima, Nacionalni program u Hrvatskoj uključuje osobe od 50 do 75 godina koji su aktivni pušači ili su prestali pušiti unatrag 15 godina, a puše ili su pušili minimalno 30 godina. Pacijenti uključeni u Nacionalni program, LDCT toraksa obavljati će svakih 12 mjeseci. Glavna zadaća u formiranju populacije koja će biti uključena u Nacionalni program pripada liječniku obiteljske medicine koji najbolje poznaje funkcije i navike svojih pacijenata. Osobe s pozitivnim nalazom biti će daljnje pulmološki obrađivani te će započeti liječenje. Nacionalni program namijenjen je asimptomatskim pojedincima, dok pacijenti sa simptomima koji bi mogli biti posljedica već nastalog raka pluća, kao što su hemoptiza i/ili nenamjerni gubitak tjelesne mase od 7 kilograma unutar jedne godine, preskaču *screening* i upućuju ih se odmah na dijagnostičku obradu. Bolesnici liječeni od ovog malignoma unatrag 5 godina prate se klinički izvan samog programa. Cilj ovog novog Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka jest odaziv od minimalno 50% pušača u narednih 5 godina aktivnog provođenja programa. Istim bi se ranije otkrivali tumori, stope izlječenja bi bile veće, smanjio bi se ukupni mortalitet od raka pluća za minimalno 20%, te bi se oboljelima uvelike poboljšala kvaliteta života i ublažili simptomi zbog sve ranijeg nastupa liječenja. (40, 41)

#### **4.4. Preventivne pretrage pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom**

Ciljane populacijske skupine za probire nisu dobno striktno ograničene, niti se slijedi obrazac vremenskog razdoblja za ponavljanje pretraga ukoliko pacijenti imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu. Kod takvih se prema uputnici LOM spomenute *screening* pretrage obavljaju i ranije, bez službenog poziva od HZZO-a, te frekventnije. Osim toga, izvan Nacionalnih programa koje su trenutno na snazi, tu su i dijagnostičke pretrage za rijeđe malignome u kojima se testira genska sklonost za određeni tumor. (1)

##### **4.4.1. Genetičko testiranje za nasljedne oblike raka**

Postoje nasljedni sindromi za koje je dokazana veza između genske sklonosti oboljevanja od raka. Primjer toga su geni BRCA1 i BRCA2 čije mutacije potencijalno dovode do karcinoma jajnika i dojke. Pacijenti s familijarnom adenomatoznom polipozom imaju ozbiljan rizik da će u vrlo ranoj dobi razviti kolorektalni karcinom zbog mutacije gena APC (*engl. Adenomatous polyposis coli gene- APC*), tumor supresorskog gena koji sprječava prekomjerni nastanak

crijevnih polipa. Zbog toga takvi pojedinci bivaju podvrgnuti kolonoskopiji već od 20. godine života. Kod već spomenutih sindroma MEN1 i MEN2 se rade testovi na istoimene gene. Genetička ispitivanja su izrazito skupa i zato usmjerena samo na pacijente s obiteljskom pojavnosti za te malignitete. Nakon pozitivnih nalaza slijede kemoprofilaksa te kirurška profilaksa i/ili učestaliji probiri na primjerice rak dojke i kolona. (1)

## **5. MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ONKOLOŠKIM BOLESNICIMA**

Multidisciplinarni pristup liječenja malignih bolesti optimalan je za uspjeh u dijagnostici, liječenju te praćenju onkoloških pacijenata. Tijekom godina, sve je veći broj literature potvrdio važnost integriranog pristupa oboljelima od raka, u ionako zamršenom scenariju liječenja od istog. Zbog brzo mijenjajućih dokaza, odobravanja novih lijekova i ažuriranja znanstvenih smjernica, liječenje zloćudnih bolesti u današnje doba postaje još veći izazov. Uvođenje multidisciplinarnog pristupa koje okuplja liječnike i znanstvenike različitih specijalnosti pomoglo je kliničarima da zadovolje rastuće potrebe onkoloških pacijenata te im pruže najbolju moguću skrb. U praksi to znači da multidisciplinarni timovi redovito raspravljaju o zdravstvenom stanju i razmatraju sve dostupne mogućnosti liječenja. Spomenuto se obavlja u obliku sastanaka na kojima se različiti stručnjaci sastaju kako bi razgovarali o određenim kliničkim slučajevima. Kostur tima obično čine liječnik obiteljske medicine, onkolog, kirurg, patolog, radiolog te drugi specijalisti, ovisno o vrsti malignoma. Često je potrebna suradnja s anesteziolozima radi kontrole boli, ali i liječnicima palijativne skrbi, psiholozima, psihijatrima, medicinskim sestrama i fizioterapeutima. Nužno je imenovati vodećeg kliničara koji će preuzeti odgovornost u postupku liječenja. Ovakav pristup liječenju nudi bolje rezultate te zadovoljnije i pacijente i liječnike. Vrlo je izgledno da će se u modernoj medicini ova vrsta pristupa sve više koristiti, a neke su zemlje multidisciplinarni onkološki konzilij već uvele kao zakonsku obvezu. (1, 42)

## **6. ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U LIJEČENJU ZLOĆUDNIH BOLESTI**

Liječnici obiteljske medicine na prvoj su crti obrane od karcinoma, ne samo zbog već spomenutih funkcija kao što su postavljanje sumnje na dijagnozu zloćudnog tumora, upućivanje i provođenje dijagnostičkih pretraga za potvrdu sumnje. U naprednim zdravstvenim uređenjima LOM je vođa multidisciplinarnog tima i aktivno sudjeluje u specifičnom liječenju. Takav princip pošten je za zdravstveni proračun, kupuje vrijeme čekanja na preglede i nudi bolji terapijski uspjeh. (1)

## **6.1. Sudjelovanje u specifičnom liječenju**

Njega i liječenje onkoloških bolesnika podiže se na veći nivo skupnim djelovanjem kliničara i LOM. U prvome redu to je liječenje simptoma kao posljedica samog tumora, terapija pridruženih bolesti te sprječavanje i/ili liječenje komplikacija antitumorske terapije. (1)

Najčešće posljedice zloćudnih tumora, odnosno primijenjene specifične terapije su mučnina i povraćanje, proljevi, anemija, gubitak apetita i mršavljenje, febrilna neutropenija, bol, sindrom zloćudnog umora (*engl. fatigue*), tjeskoba, depresija i druge psihičke smetnje.

### **6.1.1. Liječenje mučnine i povraćanja**

Mučnina i povraćanje česti su simptomi onkoloških bolesnika za vrijeme primjene specifične terapije te u palijativnoj, simptomatskoj skrbi. Ovaj neugodan akt može prouzročiti potpuno odbijanje hrane i pića koja rezultira dehidracijom i elektrolitskim disbalansom, što je česti uzrok ambulantnog ili hitnog bolničkog prijema. U terapiji se nastoji prvo utvrditi i zbrinuti eventualni uzrok, a onda suzbiti najprije neugodniju mučninu te zatim povraćanje. Etiologija mučnine i povraćanja u malignih bolesti je široka, a odnosi se na sam malignom kao uzrok, na nuspojave kemoterapije i radioterapije te terapije analgeticima. Povraćanje je refleksna radnja koju okine centar za povraćanje moždanog debla. U centar pristiže podražaj od receptora koji su raspoređeni u probavnom sustavu te u drugim jezgrama duž središnjeg živčanog sustava. Za čin povraćanja zaslužna je združena aktivnost gastrointestinalnog trakta, dijafragme i abdominalnih mišića. Neurotransmitori koji omogućuju prijenos živčanog impulsa refleksa povraćanja su dopamin i serotonin, pa je upravo njihova blokada temelj djelovanja antiemetika. (1)

Kod raka debelog crijeva i jajnika, povraćanje je uzrokovano crijevnom opstrukcijom. Kolorektalni karcinom direktno infiltriranjem tumora, a u karcinomu jajnika zbog česte karcinomatoze peritoneuma dolazi do pritiska izvana. U uznapredovalom raku jetre uzrok su proširene brojne metastaze. Bolesti bubrega posljedično povisuju ureu i kreatinin u krvi, što može biti okidač za povraćanje. Uzrok može biti i hiperkalcijemija do koje dolazi kod multiplog mijeloma te karcinoma dojke. Jutarnje povraćanje u mlazu često je prvi simptom malignih bolesti središnjeg živčanog sustava, a do istog dolazi zbog rasta intrakranijskog tlaka. Brojni kemoterapeutici očekivano izazivaju mučninu i povraćanje pa je uslijed njihove primjene nužno pripremiti pacijente i odmah im ordinirati antiemetike. Citostatici s najjačim emetogenim potencijalom su cisplatina, dakarbazin, epirubicin te doksorubicin. Emeza zbog kemoterapije očekivanija je u žena, mladih te osoba s anamnezom bolesti putovanja, a manje izgledna u

bolesnika alkoholičara. S obzirom na vrijeme pojave povraćanja tijekom ciklusa kemoterapije razlikujemo akutnu emezu, odgođenu emezu, anticipatornu emezu te refrakternu emezu. Akutno povraćanje pojavljuje se do 24 sata od primjene terapije, odgođeno povraćanje se javlja i perzistira više od 24 sata nakon uzimanja terapije, anticipatorno povraćanje se javlja pred samu primjenu kemoterapije, a nastaje kao reakcija na prethodno neuspješno suzbijanje mučnine i povraćanja. Kada je unatoč provedenoj antiemetičkoj zaštiti u prethodnim kemoterapijskim ciklusima povraćanje i dalje prisutno, proglašava se refrakternu emezu, odnosno nemogućnost suzbijanja iste. Liječenje mučnine i povraćanja započinje kauzalnom terapijom kojom se nastoji ukloniti uzrok. Ordiniraju se i dijetetske mjere, poglavito za vrijeme provođenja kemoterapije. Poželjno je izbjegavati intenzivne mirise, priklanjati se manjim, češćim obrocima i jesti hranu s minimalno začina. Obavezno je i unošenje velike količine tekućine, u prvom redu vode. Od specifične terapije tu su lijekovi koji koče refleks povraćanja putem blokade neurotransmitorskih puteva prijenosa. Lijek izbora iz skupine blokatora dopaminskih receptora je metoklopramid. U manjoj mjeri djeluje i na serotoninске 5-HT<sub>3</sub> receptore (*engl. 5-hydroxytryptamine*). Preporučeno doziranje je 3 puta po 10 mg na dan. Najučinkovitiji antagonisti serotoninских 5-HT<sub>3</sub> receptora su palonosetron, dolasetron, granisetron te ondasetron. Osim centralnog djelovanja, blokadom vagalnog živca djeluje i u samom gastrointestinalnom sustavu. Idealno ih je kombinirati s deksametazonom i blokatorima NK1-receptora (*engl. neurokinin-1 receptore*) u prevenciji povraćanja prije snažnih emetogenih citostatika. Najpoznatiji lijek iz skupine antagonista NK1-receptora je aprepitant, veoma djelotvoran protiv akutne i odgođene emeze. Terapija se provodi u prvih 3 dana započinjanja s kemoterapijom. (1)

Za postkemoterapijsku mučninu visoko je učinkovit deksametazon koji kod slabih emetogenih kemoterapeutika može biti i jedini primjenjivi antiemetik. Kod kemoterapije visokoemetogenim citostaticima kombinira se s drugim antiemeticima. Droperidol i haloperidol antiemetici su koji blokiraju dopaminergičke receptore u centralnom nervnom sistemu, i to u kemoreceptorskoj zoni. Da nemaju teške nuspojave bili bi idealni za suzbijanje povraćanja uzrokovanih kemijskim podražajima lijekova, kemoterapeutika, hiperkalcijemije, hiponatrijemije ili uremije. Uzrokuju sedaciju, distoniju te hipotenziju pa se vrlo rijetko koriste. Klasičnim antiemeticima mogu se dodati i benzodiazepini koji svojim aditivnim učinkom unaprijeđuju antiemetičku kontrolu. Najčešće se ordinira lorazepam koji se pokazao visoko učinkovitim za anksiozne bolesnike s anticipatornom emezom. (1)

### 6.1.2. Kontroliranje krvne slike

Kemoterapijsko liječenje djeluje izrazito štetno na koštanu srž pa je potrebna pooštrena kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike već nakon tjedan dana impliciranja kemoterapeutika. Liječnik primarne zdravstvene zaštite ordinira laboratorijske pretrage, prvi ima dostupne nalaze te mora imati svo znanje o potencijalnim nuspojavama kao posljedicama ovog specifičnog onkološkog liječenja. (1)

Ukoliko je apsolutni broj neutrofila manji od  $0,5 \times 10^9/L$ , proglašava se teška neutropenija te je pacijenta potrebno uputiti specijalistu onkologije. Zbog opasnosti od, ponajprije bakterijskih infekcija, nužno je hitno korigirati ove bijele krvne stanice. U slučaju vrućice niže od  $37,5^\circ C$ , pacijentu pod onkološkom terapijom mora se učiniti temeljit fizikalni pregled u ordinaciji obiteljske medicine, a kojim se traga za eventualnim žarištem infekcije. Zatim se ponovno prekontroliraju kompletna i diferencijalna krvna slika te učine dijagnostičke pretrage poput sedimenta urina, urinokulture te hemokulture. Kod febrilne neutropenije, stanja u kojem je apsolutni broj neutrofila manji od  $0,5 \times 10^9/L$  uz febrilitet iznad  $38,0^\circ C$ , onkološki pacijent se hitno upućuje onkologu te se on ostavlja na liječenju u dnevnoj bolnici ili se hospitalizira. Za oba stanja primjenju su antibiotici širokog spektra koji se određuju s obzirom na uzročnika i mjesto ulaska zaraze. Uzimaju se ili *per os* ili parenteralno, a mora se obvezno i upitati za alergije na lijekove. Kemoterapeutici mogu suprimirati i crvenu lozu te trombocite, stoga se i te krvne stanice i pločice strogo korigiraju. Reagira se na svako očigledno krvarenje, ali i samo na znakove i simptome anemije i trombocitopenije. Pacijente s produljenim protrombinskim vremenom te niskim željezom i eritrocitima šalje se specijalisti na korekciju. (1)

### 6.1.3. Liječenje nuspojava zračenja

Zračenje ima izvrstan terapijski uspjeh za radioosjetljive tumore, ali iza sebe ostavlja mnoštvo nuspojava. Djelujući štetno na brojne stanice ubrzo nakon početka liječenja može izazvati simptome gotovo svih organskih sustava. U određenoj skupini pacijenata pod radioterapijom, već nakon dva, tri tjedna od započetog liječenja javljaju se prvi simptomi. Isti obično prestaju sedam do četrnaest dana nakon završene kure. Najčešće manifestacije jesu opći simptomi poput umora i iscrpljenosti, gubitak teka, neplanirano mršavljenje te pancitopenija, ali su česte i nuspojave direktno vezane uz ozračeni organ ili tkivo. Nuspojave kod zračenja su očekivane i dobro poznate pa ih većinu vješto može zbrinuti LOM davanjem dijetalnih i higijenskih uputa te propisivanjem medikamenata. Kod nastupa teških nuspojava nužno je odmah obavijestiti

onkologa, katkad i prekinuti zračenje do oporavka, a u po život opasnim stanjima potrebna je hitra hospitalizacija. (1)

Zračenjem zdjelice postoji bojazan od proljevastih stolica i poremećaja mokrenja, točnije učestale mikcije te dizuričnih smetnji. Pacijente je nužno pripremiti na moguće nuspojave i objasniti im važnost pridržavanja točno propisane dijeta i unošenja velike količine tekućine za vrijeme i minimalno tjedan dana nakon terapije. Ukoliko je dijetalni režim neuspješan, proljeve se zaustavlja loperamidom, antagonistom opioidnih receptora. Ozračivanje glave dovodi do alopecije zbog trajnog uništenja korijena vlasi. U nekih bolesnika kosa počme ponovno rasti, ali tek nakon dugo vremena od svršetka terapije. Gonade su najosjetljivije na ionizirajuće zračenje u čitavom tijelu, a kod karcinoma spolnih žlijezda i organa od životne je važnosti ozračiti ih. Nažalost, česta posljedica tog postupka bude trajni sterilitet u muškaraca. I kod žena su nuspojave izrazito teške, a odnose se na sekundarnu amenoreju, ranu menopauzu te stenozu vagine. Koji god lokalni organ je potrebno ozračiti, neizbježno je ostaviti kožu intaktnom te dolazi do njenih promjena sa svake strane tijela. Na mjestima zračnog polja dolazi do radijacijskog dermatitisa koji može biti suh i vlažan. Na tim područjima koža se treba prati jedino mlakom vodom te je brisati tapkanjem mekanog ručnika. Strogo je zabranjena uporaba sapuna, a poželjne su kortikosteroidne kreme. Kod vlažnih reakcija česte su sekundarne bakterijske infekcije pa se ponekad pripišu lokalni ili čak sistemski antibiotici. (1)

Ni sluznice ne prolaze bez promjena što se najviše odražava na usnoj šupljini. Naime, zračenjem usne šupljine dolazi do upale sluznice, a moguć je sekundarni nastanak kandidijaze. Poseban problem predstavlja zračenje slinovnica zbog posljedične kserostomije što dodatno pogoršava mukozitis zbog onemogućenog otplavlivanja bakterija slinom. Mukozitis se liječi fiziološkom otopinom ili oralnim gelom s dodatkom lokalnog anestetika za ublažavanje boli. Gljivične sluznične promjene potrebno je tretirati antifungicidnim lijekovima kao što je nistatin otopina za grgljanje i gutanje. Suha usta liječe se stimulatorima lučenja sline, primjerice pilokarpinom ili topičkim pripravcima umjetne sline. Moguć je i nastanak kasnih reakcija na zračenje, a najteži oblik definitivno je pojava sekundarnog malignoma. Potonje se ipak najčešće događa kod osoba koje su se zračile u djetinjstvu ili mlađoj odrasloj dobi, ali su ti pacijenti cjeloživotno kontinuirano praćeni od liječnika primarne zdravstvene zaštite pa se eventualni novi tumori detektiraju na vrijeme. (1)

#### **6.1.4. Hitna stanja u onkologiji**

Onkološke hitnoće zbrinjavaju se u specijalističkim klinikama i odjelima, ali je LOM najčešće prva spona prema bolničkom liječenju. Obiteljski liječnici upućuju pacijente odgovarajućem specijalisti kod utvrđivanja bilo kojeg od brojnih hitnih stanja u onkologiji, a to su već opisana febrilna neutropenija, krvarenja zbog trombocitopenije i anemija. Nadalje tu su sindrom lize tumora, hiperkalcijemija, sindrom gornje šuplje vene, perikardijalni i pleuralni izljevi, hemoptiza, opstrukcija dišnih putova, opstrukcija urinarnog trakta, hiperviskozni sindrom te brojni drugi. (1)

#### **6.1.5. Umor ili *fatigue***

Umor je jedan od najčešćih i najiscrpljujućih simptoma kod onkoloških pacijenata. Umor povezan s rakom (*engl. Cancer-related fatigue- CRF*) karakteriziraju osjećaji umora, slabosti i nedostatka energije, a razlikuje se od "normalne" pospanosti koju doživljavaju zdrave osobe po tome što se ne ublažava odmorom ili spavanjem. Javlja se i kao posljedica samog raka i kao nuspojava liječenja, ali i zaostaje dugo vremena nakon izliječenja. Precizna temeljna patofiziologija uglavnom je nepoznata. CRF može biti rani simptom maligne bolesti, a prijavljuje ga čak 40% pacijenata pri postavljanju dijagnoze. Gotovo svi pacijenti očekuju umor tijekom i nakon terapije protiv raka. Do 90% pacijenata liječenih zračenjem i 80% pacijenata liječenih kemoterapijom zahvati sindrom umora. CRF traje mjesecima, pa čak i godinama, sprečavajući završetak liječenja u približno jedne trećine onkoloških bolesnika. Utjecaj CRF-a na kvalitetu života pacijenta dubok je i sveprisutan, a osobito se odražava na fizičko funkcioniranje i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Sindrom umora povezan je sa znatnim psihološkim stresom i može nametnuti značajan financijski teret ograničavajući pacijentovu sposobnost za rad. Ti se učinci mogu proširiti na njegovatelje i članove obitelji koji će morati smanjiti radnu sposobnost kako bi pružili dodatnu njegu pacijentu s CRF-om. Nažalost, bitnost ovog simptoma često ostaje zanemariva i još uvijek ne postoji adekvatno rješenje u vidu farmakoloških ili ne-farmakoloških mjera kojima se primjetno ublažava ovaj simptom. (1, 43)

#### **6.1.6. Onkološka skrb nakon završetka aktivnog liječenja**

Ni nakon završetka protutumorske terapije onkološki bolesnici ne prestaju se pratiti. Redovite kontrole provode se u specijalističkim ustanovama, ali pod upravljanjem liječnika obiteljske medicine. Pooštreni oprez i skrb kod pacijenata koji su prebrodili malignu bolest ne prestaje nikada, osobito zato jer pojedini simptomi ne nestaju dugo vremena od završetka aktivnog



liječenja te remete normalno funkcioniranje bolesnika. Najučestalija simptomatologija su umor, slabost, kronična bol, poremećaji hranjenja, suhoća usta, opstipacija, dispneja, gubitak tjelesne mase te insomnija. Treba nastojati podizati kvalitetu života bivših onkoloških bolesnika na razinu kakva je bila prije bolesti, naravno, ukoliko je to moguće. (1)

## **6.2. Palijativna skrb bolesnika u terminalnoj fazi bolesti**

Osim u već spomenoj primarnoj i sekundarnoj prevenciji, liječnici primarne zdravstvene zaštite imaju važnu zadaću i u onoj tercijarnoj. Tercijarna prevencija odnosi se na zbrinjavanje neizlječivih stanja i sprječavanje nastanka komplikacija bolesti. Svrha ove intervencije jest očuvanje kakvoće života pacijenata, suzbijanje svake boli te ublažavanja simptoma. (1)

U trenutku neuspjeha te odustajanja od daljnjeg liječenja, poštujući želje bolesnika, nastavlja se s palijativnom skrbi. Svrha je osigurati pacijentima s lošom prognozom dostojanstven život i pomoći im održati što bolju psihofizičku spremu. Palijativa se odnosi na svako simptomatsko i potporno liječenje koje nema izravno antitumorsko djelovanje, ali nastoji spriječiti invaliditet, dodatne komorbiditete i komplikacije primarne bolesti, ukloniti ili ublažiti sve prisutne simptome, te ono najbitnije, ne dopustiti da bolesnik pati, što se postiže preciznom kontrolom boli. Načela palijativne medicine prema SZO su; prihvaćanje umiranja kao normalnog procesa, ne ubrzavanje i ne odgađanje umiranja, olakšavanje simptoma i suzbijanje boli, integriranje psiholoških, socijalnih i duhovnih aspekata skrbi o pacijentu, potpora bolesniku za što aktivniji kraj života, potpora obitelji bolesnika za vrijeme liječenja, te utjeha nakon smrti. Tim palijativne medicine čine liječnik, medicinska sestra, fizioterapeut, psihijatar, ali i ne-medicinsko osoblje poput socijalnih radnika, časnih sestara, svećenika i volontera. (1)

### **6.2.1. Liječenje maligne boli**

Bol se opisuje kao neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Bolni podražaj izaziva aktivaciju receptora na periferiji koji pretvaraju podražaj u električni impuls. Ovaj impuls prenosi se na dorzalni rog leđne moždine, a zatim u mozak. Ondje se poticaj percipira kao bolno iskustvo u kontekstu specifične situacije i ranijih iskustava. U svojoj fiziološkoj funkciji, bol služi prevenciji ozljeda tkiva. Ako dođe do ozljede tkiva bol postaje trajna što dovodi do promjena u neuroplastičnosti periferije, leđne moždine i mozga. Isto rezultira povećanom osjetljivošću živčanog sustava. Paralelno, endogeni kontrolni mehanizmi, u koje su uključeni pretežno opioidi, te drugi sustavi, suprotstavljaju se tim patološkim promjenama. I početak boli i njezina kontrola mogu se smatrati tjelesnim odgovorom na sprječavanje daljnjih ozljeda, na potporu zacjeljivanju rana i što brži povratak u

normalnu funkciju. Prijelaz iz akutne u kroničnu bol može kritično ovisiti o poremećajima unutarnjih mehanizama kontrole boli, kao i o učinkovitim terapijskim mjerama započetima u najkraćem mogućem roku. (1, 45)

Ako se neadekvatno kontrolira bol može imati duboko nepovoljan utjecaj na pacijenta i njegovu obitelj. SZO ističu kritičnu važnost liječenja boli kao dijela rutinske njege raka. Prevalencija kronične boli je između 30 i 50% među pacijentima s rakom koji se podvrgavaju aktivnom liječenju solidnog tumora te između 70 i 90% među onima s uznapredovalom bolešću. Prospektivna istraživanja pokazuju da bi čak 90% pacijenata moglo postići odgovarajuće olakšanje jednostavnim terapijama lijekovima, no ta se stopa uspjeha ne postiže u praksi. Neodgovarajuće liječenje boli rezultat je različitih pitanja koja uključuju; nedovoljno liječenje kliničara koji nemaju dovoljno znanja o procjeni boli i terapiji; neodgovarajuća zabrinutost zbog opioidnih nuspojava i ovisnosti; tendencija davanja nižeg prioriteta kontroli simptoma nego liječenju bolesti; premali udio pacijenata koji prijavljuju bol; nepridržavanje terapije; te prepreke optimalnoj analgetskoj terapiji unutar zdravstvenog sustava. Kako bi se poboljšalo liječenje rakom uvjetovane boli, svaki liječnik uključen u skrb o tim pacijentima mora osigurati da pacijenti dobiju odgovarajuću edukaciju. (1, 46)

Temelj liječenja maligne boli je multimodalni pristup. Antitumorska terapija usmjerena je k nestajanju tumora i uklanjanju izvora boli. U nju spadaju kirurgija, kemoterapija, imunoterapija, radioterapija i druge metode specifičnog liječenja. Farmakoterapija podrazumijeva analgetike i adjuvantne lijekove. Ukoliko bol i dalje perzistira, priseže se za anestezijskim i/ili neurokirurškim postupcima. Epiduralnom ili subduralnom analgezijom, odnosno apliciranjem opioida ili lokalnih anestetika moguće je vrlo dobro kontrolirati bol ponajprije donjeg dijela tijela. Neurokirurške metode uključuju neuroablaciju ili nerolizu kojima se uspješno blokiraju živčani putevi za prenošenje boli, i to namjernim oštećivanjem živaca. (1)

Farmakoterapiju može veoma uspješno provoditi i obiteljski liječnik. Svjetska zdravstvena organizacija formirala je analgetičku ljestvicu u tri stupnja u kojoj se prvi stupanj odnosi na blagu bol, sljedeći na umjerenu, a treći je usmjeren liječenju teške boli. Ista se određuje pomoću numeričke ljestvice (*engl. numerical rating scale- NRS*) od 0 do 10 prema subjektivnoj procjeni pri čemu je 0 "bez boli", a 10 "najgora bol koju je moguće zamisliti". Blagu bol moguće je suzbijati neopiodnim analgeticima, za umjerenu se primjenjuje kombinacija blagih opioidnih analgetika i neopiodi, dok su za suprimiranje teške boli nužni opioidni analgetici koji mogu i ne moraju ići skupa s neopiodnima. Za svaki stupanj boli može se uz uobičajenu terapiju dodati i adjuvantne ili dodatne lijekove. Pravilo ove trostupanjnske analgetičke ljestvice jest prelaziti

na sljedeći, jači stupanj analgetika, tek kod rezistentne boli na lijekove iz trenutne ljestvice. Iznimke su onkološki pacijenti s izrazito lošom prognozom i nekontroliranom bolešću kod kojih je opravdano odmah prisegnuti za jakim opioidima, preskačući prvu i drugu stepenicu. Ovakva metoda SZO je nazvala načelom lifta. (1, 47)

**Tablica 1. WHO analgoskala**

Stepenica	Jačina boli (NRS)	Analgetski izbor
1. Blaga bol	< 3	Paracetamol/ NSAID
2. Blaga do srednje jaka	3 – 6	Blagi opioid + NSAID
3. Jaka bol	>6 – 10	Jaki opioid ± NSAID

*Izvor: Hrvatsko društvo za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora*

Za terapiju boli veoma je bitno da ona bude kontinuirana jer kod malignih bolesti primjena analgetika „po potrebi“ nije učinkovita! Uvijek kada je to moguće nastoji se davati lijekove oralno ili transdermalno, a kod nužne parenteralne primjene supkutana ima prednost, dok se intramuskularna izbjegava. Isto tako treba voditi računa da doza parenteralnog lijeka mora biti 2 do 3 puta manja od oralne ili rektalne. (1)

#### **6.2.1.1. Liječenje neopioidnim analgeticima**

Za kontrolu blage boli koriste se neopioidni analgetici, najčešće lijekovi iz skupine nesteroidnih antireumatika (*engl. Non-steroidal anti-inflammatory drugs- NSAIDs*). Glavni mehanizam djelovanja NSAIDs jest inhibicija enzima ciklooksigenaze (*engl. Cyclooxygenase-COX*). Ciklooksigenaza je potrebna za pretvaranje arahidonske kiseline u tromboksane, prostaglandine i prostacikline. Blokiranjem nastanka ovih eikozanoida postižu se analgetički, protuupalni te antipiretički učinci. Konkretno, tromboksani su zaslužni za prijanjanje trombocita, a prostaglandini i prostaciklini uzrokuju vazodilataciju, povećavaju temperaturu u termoregulacijskom centru hipotalamusa te djeluju anti-nociceptivno. Zbog toksičnosti ovisnoj o dozi, potreban je oprez kod pripisavanja i primjene. Pri prekoračenju maksimalno preporučene doze toksičnost NSAIDs može se očitovati krvarenjem iz probavnog sustava, hipertenzijom, hepatotoksičnošću i oštećenjem bubrega. (1, 48)

### 6.2.1.2. Liječenje opioidnim analgeticima

Opioidna analgezija je indicirana za ublažavanje umjerene i teške boli u pacijenata gdje je ista prikladna. Smjernice Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz 2016. za propisivanje opioida za kroničnu bol navode da "kliničari trebaju razmotriti terapiju opioidima samo ako će očekivane koristi i za bol i za funkciju nadmašiti rizike za pacijenta". Opioidi ostvaruju analgetički učinak djelovanjem na specifične opioidne receptore,  $\mu$  ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) i delta ( $\delta$ ) receptore. Presinaptički, opioidi blokiraju kalcijeve kanale na nociceptivnim aferentnim živcima te tako sprječavaju oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera poput tvari P i glutamata. Postsinaptički, opioidi otvaraju kalijeve kanale koji hiperpolariziraju stanične membrane, povećavajući potreban akcijski potencijal za generiranje nociceptivnog prijenosa. Opioidni analgetici mogu se davati kroz različite oblike doziranja lijekova; peroralno, transdermalno, rektalno te parenteralno. Većina ih je dostupna u oralnim pripravcima uključujući i tablete s trenutnim i produženim oslobađanjem. Zbog distribucije opioidnih receptora i unutar i izvan živčanog sustava, opioidni analgetici proizvode širok spektar štetnih učinaka. Najčešće su disforija, euforija, sedacija, depresija disanja, zatvor, suzbijanje endokrinih sustava, bradikardija, konvulzija, mučnina, povraćanje, pruritus i mioza. U slučaju predoziranja, antidot za opioidne analgetike je nalokson, ne-selektivni kompetitivni antagonist opioidnih receptora. Osim navedenih, dugotrajna uporaba opioidne analgezije dovodi do tolerancije, a u nekim slučajevima opioidom izazvanu hiperalgeziju i alodiniju, osjetni fenomen boli uzrokovane običnim dodiranjem. Posebnu pažnju treba posvetiti smanjenju doze opioidnog lijeka kako bi se izbjegao apstinencijski sindrom ili sindrom sustezanja. Riječ je o simptomima i znacima hiperaktivnosti središnjeg živčanog sustava kod naglog prestanka uzimanja opioida. Težina sindroma povećava se dozom lijeka i trajanjem liječenja. Dolazi do tjeskobe, tahipneje praćene znojenjem, midrijaze, piloerekcije, drhtavice, grčenja mišića te izmjeničnih napadaja vrućine i hladnoće. (1, 49)

Najčešće korišteni slabi opioidi su tramadol koji se rabi u obliku tableta s brzim otpuštanjem lijeka ili tramadol retard pripravci s postupnim otpuštanjem. Kod maligne boli maksimalna dopuštena dnevna doza je 600 mg/dan. Morfin, fentanil, buprenorfin te kodein najčešće su rabljeni jaki opioidi. Morfin se primijenjuje peroralno za inicijalno titriranje doze, te parenteralno. Može se primijeniti i epiduralno za liječenje akutne boli, a intratekalno u obliku implantabilnih spinalnih pumpi za liječenje kronične boli i palijativnu skrb. Buprenorfin se može koristiti i u sublingvalnim obloženim tabletama. Kodein se naširoko daje u oralnim suspenzijama kao što je kodeinski sirup protiv kašlja sa ili bez antihistaminika. Intravenske

formulacije opioida poput morfina, hidromorfona i fentanila, vrlo se često koriste za kontrolu boli ili sedaciju u stacionarnim uvjetima. Fentanil postoji i u formi transdermalnih flastera za produženu apsorpciju. Za pacijente koji ne podnose lijekove na usta tu su rektalne formulacije morfina i hidromorfona. (1, 49)

Kod titriranja, odnosno uvođenja jakog opioida u terapiju, potrebno je paziti na doziranje. Ono se izvodi prema opioidnom statusu bolesnika. Razlikujemo opioidno naivne bolesnike, bolesnike na slabim opioidima bez analgetskog odgovora, bolesnike na jakim opioidima bez analgetskog odgovora te bolesnike koje trpe jake boli. U tablicama 3 i 4 primijeri su titriranja najznačajnijeg predstavnika grupe, morfina prema kojem se doziraju svi ostali opioidni analgetici. (47)

**Tablica 2. Titracija peroralnim morfijem**

GRUPA	POČETNA DOZA	POSTUPAK
OPIOIDNO NAIVNI BOLESNICI	5-15 mg kratkodjelujućeg peroralnog morfija(MO) ili ekvivalent	Procjena učinkovitosti i nuspojava nakon 60 minuta
BOLESNICI NA OPIOIDNOM ANALGETIKU	10 – 20 % (1/6) bazičnog opioidnog analgetika uzetog unutar zadnja 24 sata	Početnu dozu dodavati svakih 15 – 30 minuta. Ukupnu dnevnu dozu konvertirati u dugodjelujući peroralni MO ili ekvivalent analgetika

*Izvor: Hrvatsko društvo za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora*

**Tablica 4. Titracija intravenskim morfijem**

GRUPA	POČETNA DOZA
OPIOIDNO NAIVNI BOLESNICI	2 – 5 mg i.v. MO ili ekvivalent
BOLESNICI NA OPIOIDNOM ANALGETIKU	10 – 20 % bazičnog opioidnog analgetika uzetog unutar zadnja 24 sata konvertirano u i.v. morfij

*Izvor: Hrvatsko društvo za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora*

### 6.2.1.3. Adjuvantni lijekovi u liječenju boli

Dodatni, adjuvantni lijekovi ili koanalgetici su svi lijekovi koji se rabe u svrhu pojačanja analgetičkog učinka opioidnih ili neopiodnih analgetika. Indirektnim utjecajem na bol olakšavaju tegobe pacijenata te se mogu primijenjivati u svim etapama liječenja. Najčešće se koriste kortikosteroidi, anksiolitici, antikonvulzivi te antidepresivi. (1, 4)

Kortikosteroidi pomažu kod malignih bolova koji su nastali porastom intrakranijalnog tlaka i/ili kompresijom leđne moždine te perifernih živaca. Najučinkovitija je ili parenteralna primjena dugodjelujućeg deksametazona u dozi od 4 do 2mg/dan, ili srednjedjelujući kortikosteroid prednizolon *per os*. Zbog opasnosti od nastanka peptičkog vrieda uz ove lijekove nužno je propisati antiulkusne lijekove poput antagonista H2 receptora (histaminski receptori H1 i H2) ili antacida. Benzodiazepini anksiolitici su indicirani kod akutnih napadaja tjeskobe i liječenja nesаницe. Uz ublažavanje napetosti i uznemirenosti, djeluju kao hipnotik. Najčešće ordiniran je diazepam parenteralno ili peroralno u dozi od 5 do 10 mg, 2 do 3 puta dnevno. (1)

Slabo kontrolirana neuropatska bol zahtjeva ordiniranje antikonvulziva. To je bol koja proizlazi od samog oštećenja živaca, a ne od stimulacije bolnih receptora. Antiepileptici gotovo kod svih pacijenata izazivaju nuspojave. Posebno je opasan štetan utjecaj na hematopoezu pa je potrebna stroga kontrola krvnih parametara i prekid terapije ukoliko je to potrebno. Najupotrebljiviji su karbamazepin u početnoj dozi 100 mg, a koja se svakih 4 do 7 dana može povećati do 200 mg, te gabapentin, najprije u dozi od 100 mg dok se povišenjem od svaka 1 do 3 dana ne dođe do 1800 mg. Kod neuropatske boli indicirani su i antidepresivi. Najčešće se rabi triciklički antidepresiv amitriptilin. Zbog hepatotoksičnosti i potencijala mijenjanja srčanog ritma potreban je oprez i nadzor kod primjene ovog lijeka. Kontraindiciran je i uz istovremenu primjenu MAO inhibitora, (MAO- *engl. monoamine oxidase inhibitors*) zbog mogućeg serotoniniskog sindroma. Početna doza amitriptilina je 10 do 25 mg te se postupno povećava do ukupne doze od 75 do 100 mg, 3 puta na dan. (1)

### 6.2.2. Liječenje anoreksije i kaheksije

Neplanirani gubitak tjelesne mase u kratko vrijeme, kod nekih je karcinoma prvi znak za uzbunu. Ponekad nastupa i prije samog gubitka teka, a nekada do anoreksije dolazi postepeno nakon bolešću uvjetovane mučnine i gađenja prema mirisima i okusima hrane. Katkad je ekstremno mršavljenje posljedica specifičnog onkološkog liječenja. Za maligne bolesti većemo

pojam kaheksija koji opisuje skup simptoma kao što su gubitak tjelesne mase na račun i masnog i mišićnog tkiva, anoreksiju te slabost. Kaheksija je proupalnog karaktera i rezultat je povišenih citokina poput čimbenika indukcije proteolize (PIF- *engl. proteolysis-inducing factor*) te čimbenika mobilizacije lipida (LMF- *engl. lipid-mobilizing factor*). Ključne odrednice kaheksije su gubitak tjelesne mase za više od 5%, sustavna upala s C reaktivnim proteinom iznad 10 mg/L, te smanjeni kalorijski unos na manje od 1500 kcal na dan. (1)

U kaheksiji je gubitak mišićne mase primaran problem koji se ne može adekvatno popraviti nutritivnom potporom. S vremenom ovo stanje dovodi do raznih funkcionalnih oštećenja pa je u onkoloških pacijenata cilj izbjeći ili odgoditi nastup kaheksije. U terapiji se koriste eikozapentaenska kiselina (EPA- *engl. eicosapentaenoic acid*), meggestrol-acetat, a nerijetko i glukokortikoidi. (1)



**Slika 2. Bolesnik s kaheksijom**

*Izvor: Norwegian SciTech Newssli*

Hrana obogaćena EPA-om i omega-3 masnim kiselinama dokazano koče gubitak tjelesne mase smanjujući lučenje proinflammatoryh citokina. Preporučena dnevna doza EPA-e je 2 grama. Glukokortikoidi upitno povoljno djeluju na tjelesnu masu pacijenata. Povećavaju unos hrane i poboljšavaju apetit, ali nije znanstveno utvrđena dobrobit primjene kortikosteroida nad njihovim štetnim posljedicama. Zbog moguće imunosupresije, hiperglikemije, osteoporoze i ulkusa, njihova primjena je ograničena. Meggestrol-acetat u dozi od 400 mg na dan dokazano poboljšava tek i preporuča se za rast tjelesne mase. (1)

### 6.2.3. Liječenje dispneje

Dispneja ili otežano disanje tipičan je simptom na koji se žale onkološki pacijenti. Često se niti ne može utvrditi uzrok pa su i terapijske mogućnosti ograničene. Među bolesnicima u terminalnim fazama bolesti njih 70% pati od neugodne dispneje. (1)

Etiološki uzroci mogu biti brojni, a dijagnosticiraju se iscrpnom anamnezom, fizikalnim pregledom, laboratorijskim, radiološkim te drugim pretragama. Najčešći uzroci kod pacijenata koji boluju od malignih tumora jesu pleuralni izljevi, tumorski infiltrati pluća, česte upale pluća, kronično opstruktivne bolesti pluća, kongestivno zatajenje srca, astma, infekcije gornjih dišnih puteva, pneumotoraks, anemija te ascites. Nabrojano čini 80% etiologije, dok se u 20% slučajeva uzrok ne može utvrditi. (1)

U liječenju dispneje prioritet je ukloniti reverzibilne uzroke te potporna, simptomatska terapija. Kauzalna terapija obuhvaća torakocentezu za pleuralne izljeve, antibiotsku terapiju kod pneumonija, diuretike pri kongestiji srca, inhalacijske bronhodilatatore i kortikosteroide kod opstruktivnih bolesti te transfuziju eritrocita za korekciju anemije. Suportivna terapija podrazumijeva primjenu kisika, opioidnih analgetika te benzodiazepina. Kisik je nužan kod niske saturacije, opiodi oslobađaju subjektivnog osjećaja nedostatka zraka, dok benzodiazepini umiruju pacijenta. Titracija opioda jednaka je kao i kod analgezije, dok se diazepam *daje per os* u dozi 5-10 mg na dan. (1)

## 7. PSIHIČKE SMETNJE I PSIHOSOCIJALNA POTPORA

Dijagnoza malignoma može imati značajan utjecaj na mentalno zdravlje. Najteži dio cijele borbe protiv raka jest tren spoznaje o bolesti. Tada se pacijent i njegova obitelj suočava s negiranjem, psihičkom boli, strahom i beznadom. Bolesnik postaje tjeskoban, počme strahovati od skore ovisnosti o obitelji i partneru, promjene fizičkog izgleda, gubitka psihofizičke snage i seksualne želje, a osobito se boji boli i moguće smrti. (1)

Najčešće psihičke reakcije koje se javljaju u onkoloških bolesnika jesu depresija i anksioznost. One mogu ometati liječenje i oporavak od raka kao i kvalitetu života i sam ishod liječenja. Rak je razorna bolest i za bolesnika i za njegovu obitelj, zato je potporu potrebno pružiti koliko oboljelom toliko i njegovim najmilijima. Potrebno je ulaganje većeg napora za sprječavanje i liječenje komorbidne depresije i tjeskobe među osobama s rakom, jer iste zahtijevaju puno veći klinički prioritet. (1, 44)



Problem depresije u onkoloških bolesnika jest u tome što se podcjenjuje njena ozbiljnost i podrazumijeva se kao nešto normalno. Zbog poznavanja svojih pacijenata koji su nekoć bili zdravi, LOM može prvi primijetiti kada pacijentova tuga više nije samo „dio“ kliničke slike raka, već zaseban entitet kojeg je nužno liječiti! Onkološke pacijente koji su depresivni treba obavezno uputiti psihijatru. Ponekad je i sama psihoterapija dovoljna te uz suportivnu skrb obiteljskog liječnika može vidno ublažiti simptome depresije. U teškim kliničkim slikama nužno je uključivanje antidepresiva. Onkologija dotiče i pojam psihosocijalnog distresa kojim se opisuje mentalni status pacijenata s rakom koji navode kontinuirana neugodna emocionalna iskustva, od neobjašnjivog straha, turobnog raspoloženja i osjećaja ranjivosti, sve do teških psihičkih smetnji koje uključuju stalni osjećaj panike, anksioznosti i kliničke depresije. Opisano zahtjeva što raniju intervenciju psihijatra i ogromnu podršku i razumijevanje obitelji, LOM-a, i cjelokupne zajednice. (1)

Svi članovi multidisciplinarnog onkološkog tima trebaju pružiti pacijentu maksimalnu podršku. Nužno je zadržati pozitivan stav u svim fazama liječenja i nikada ne odustajati od pacijenta. Od velike je važnosti zaštititi pacijente s lošom prognozom i nastaviti brigu o njima do samog kraja. Terminalni bolesnici zaslužuju dostojanstven život bez boli i liječnici ih nikada ne bi trebali smatrati pacijentom drugog reda! (1)

Empatični liječnici uvelike poboljšavaju terapijski uspjeh i daju psihičku snagu i ohrabrenje pacijentima. Bitna je i informiranost obitelji koja također ima veoma bitnu funkciju u procesu liječenja. Iz ljubavi i brige članova obitelji, rodbine i prijatelja proizlazi ključ uspjeha u bitci protiv raka. Najbliži članovi obitelji onkoloških pacijenata suočeni su s novim izazovima jer moraju prihvatiti nove pozicije i naučiti nove vještine u skrbi prema svom oboljelom članu. Katkad se i sami bore s psihološkim smetnjama pa i o njima LOM mora posebno skrbiti. Korisno je utjehu i optimizam tražiti izvan krugova obitelji, primjerice u medicinskom osoblju koji će im konstantnim informiranjem pomoći shvatiti tijek bolesti i pripremiti ih ili na nadolazeći trnovit put onkološke terapije, ili na skorašnju smrt i pomoći im u posljednjim danima te žalovanju. Isto tako poželjno je neutješne članove obitelji motivirati na druženje s prijateljima jer otuđivanje i povlačenje od bliskih ljudi pogubno djeluje na psihosocijalno stanje. Neki mir pronalaze u Bogu, a nekada je dobro savjetovati obitelj na razgovor s psihologom. (1)

## 8. RASPRAVA

Zloćudne bolesti ogroman su globalni javnozdravstveni problem. Godišnje odnose 10 milijuna života, a dijagnosticira se još 19 milijuna novih slučajeva. Danas su karcinomi na prvom ili drugom mjestu po mortalitetu. Najčešće dijagnosticirane maligne bolesti su ženski rak dojke, rak pluća, rak debelog crijeva, rak prostate, ne-melanomski rak kože te rak želuca. Vodeći uzroci smrti od malignoma su rak pluća, rak debelog crijeva, rak jetre, rak želuca i rak dojke (3).

Spriječavanje nastupa zloćudnih tumora u populaciji provodi se primarnom, sekundarnom i tercijarnom prevencijom. Svaki dobar zdravstveni sustav na prvo mjesto stavlja prevenciju nastanka bolesti te u istu najviše ulaže. Kroz podizanje svijesti o najčešćim karcinogenima moguće je usporiti munjeviti porast novodijagnosticiranih malignoma. Veliku uštedu i novaca i vremena te bolju prognozu bolesti omogućuju Nacionalni programi ranog otkrivanja raka. Probirima je moguće otkriti karcinom u početnom stadiju čije rano liječenje nudi bolji terapijski uspjeh. U bolesnika s uznapredovalim tumorom i nepovoljnom prognozom važno je spriječiti daljnje komplikacije i invaliditet te zbrinjavati simptome. Sve tri stepenice zdravstvenih intervencija predvođene su liječnicima obiteljske medicine (1, 7).

Najuspješniji pristup liječenju malignih bolesti je multidisciplinarni. Objedinjenje znanja i iskustva različitih specijalista uvelike doprinosi dijagnostici, izliječenju te cjelokupnoj skrbi za bolesnika. U zemljama gdje je onkološko liječenje predvođeno obiteljskim liječnikom zabilježeni su brojni pomoci u suradljivosti te iznimno financijsko rasterećenje za zdravstvo. LOM se nalaze na prvoj liniji obrane od raka. Kao nositelji primarne zdravstvene zaštite u mogućnosti su prvi postaviti sumnju na karcinom te uputiti pacijenta na daljnje pretrage. I sudjelovanjem u specifičnom liječenju te praćenjem mogućih nastanka recidiva, obiteljski liječnici su aktivni u svim koracima bitke za ozdravljenje. Na kraju, možda i najbitnije, predstavljaju najveći oslonac pacijentu u teškom psihičkom, fizičkom, mentalnom i socijalnom razdoblju života, kao što je to proces onkološkog ili palijativnog liječenja (1, 42).

## 9. ZAKLJUČAK

Najefikasnija metoda u borbi protiv malignih bolesti jest prevencija istih. Ulaganje u preventivne programe isplativije je od bilo koje kurativne medicine. Većina karcinoma može se spriječiti izbjegavanjem vrlo nam dobro poznatih karcinogena. Obiteljski liječnici najviše doprinose preventivnoj medicini od svih postojećih specijalističkih grana. Preko njihovih leđa provode se sve javnozdravstvene akcije te je ulaganje u obiteljsku medicinu ključ uspjeha u smanjenju svih pobola, osobito malignih.

Liječnicima primarne zdravstvene zaštite pripadaju enormne zasluge i u specifičnoj terapiji, počevši od rane detekcije moguće zloćudne bolesti do aktivnog sudjelovanja u onkološkom liječenju. Bolja opremljenost ambulanti opće medicine, davanje veće ovlasti LOM te oskudniji administrativni protokoli omogućili bi brže i jednostavnije obavljanje kontrolnih pregleda te dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Isto bi nanosilo puno manji stres onkološkim pacijentima što bi rezultiralo njihovom boljem psihofizičkom statusu, boljom suradnjom, i na kraju, boljem ishodu liječenja!

## 10. SAŽETAK

Maligne bolesti su patološke tvorbe nastale zloćudnom pretvorbom zdravih stanica koje se prema domaćinu odnose parazitski. Prvi su uzrok smrti današnjice, a poboljšana dijagnostika pridonosi stalnom porastu incidencije. Najjača karika u borbi protiv raka jesu liječnici primarne zdravstvene zaštite. Oni su aktivni u svim etapama liječenja onkoloških bolesnika te znače najveću psihosocijalnu potporu pacijentu i njegovoj obitelji. Zdravstvena uređenja koja njeguju multidisciplinarni pristup onkološkom pacijentu s obiteljskim liječnikom na čelu bilježe najbolje terapijske uspjehe. Osim kurativne uloge, obiteljski liječnici predvodnici su prevencije bolesti s najvećom ulogom u sprječavanju razvoja karcinoma. To čine promicanjem primarnih preventivnih mjera potičući svoje pacijente na izbjegavanje karcinogena te prezentiranjem Nacionalnih programa ranog otkrivanja raka, što rezultira boljim odazivom među ciljnim populacijskim skupinama. Cilj rada je ukazati na dobrobit primarnih i sekundarnih mjera prevencije zloćudnih novotvorevina, promicanje modela onkološke skrbi s aktivnim uključivanjem liječnika obiteljske medicine te istaknuti važnost palijativne skrbi terminalnim bolesnicima koji zaslužuju dostojanstveni završetak života bez patnje i boli.

Ključne riječi: Liječnici obiteljske medicine; Neoplazme; Palijativna Skrb; Primarna prevencija

## **11. SUMMARY**

Malignant diseases are pathological formations caused by the malignant transformation of healthy cells that treat the host parasitically. They are the leading cause of death today, and improved diagnostics contribute to the steady increase in incidence. The strongest link in the fight against cancer are primary care physicians. They are active in all stages of treatment of cancer patients and represent the greatest psychosocial support to the patients and their families. Healthcare systems that nurture a multidisciplinary approach to the oncology patient, with a primary care physician at the helm, record the best therapeutic successes. In addition to their curative role, primary care physicians are at the forefront of disease prevention holding the greatest role in preventing cancer development. This is done by promoting primary prevention measures by encouraging their patients to avoid carcinogens and by presenting National Cancer Early Detection Programs, resulting in a better response among targeted populations. The aim of this paper is to point out the benefits of primary and secondary measures for the prevention of malignant neoplasms, promote the model of oncology care with the active involvement of primary care physicians and emphasize the importance of palliative care for terminal patients who deserve a dignified death free of suffering and pain.

Keywords: General Practitioners; Neoplasms; Palliative Care; Primary prevention

## 12. LITERATURA

1. E. Vrdoljak i sur.: Klinička onkologija. Medicinska Naklada. Zagreb, 2013.
2. Lawrence RA, McLoone JK, Wakefield CE, Cohn RJ. Primary Care Physicians' Perspectives of Their Role in Cancer Care: A Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2016;31(10):1222-1236. doi:10.1007/s11606-016-3746-7
3. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. R. E. Rakel i sur.: Osnove obiteljske medicine. Naklada Ljevak. Zagreb, 2005.
5. who.int [Internet]; Worl Health Organization, c2021 [ažurirano 03.03.2021.; citirano 10.06.2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. hzjz.hr [Internet]; Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Korištenje zdravstvene zaštite u djelatnosti obiteljske (opće) medicine u Hrvatskoj u 2020. godini; [ažurirano u travnju 2021.; citirano 10.06.2021.] Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/05/CEZIH\\_2020\\_OM\\_za-objavu.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/05/CEZIH_2020_OM_za-objavu.pdf)
7. A. Jonjić i suradnici, NZZJZ PGŽ, DZ PGŽ: Socijalna medicina. Liber Rijeka, 2007.
8. Who.int [Internet]; Worl Health Organization; WHO report on The global tobacco epidemic; c2008 [citirano 12.06.2021.] Dostupno na: [https://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_six\\_policies\\_2008.pdf](https://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_six_policies_2008.pdf)
9. Connor J. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction.* 2017 Feb;112(2):222-228. doi: 10.1111/add.13477. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27442501.
10. Seitz HK, Homann N. The role of acetaldehyde in alcohol-associated cancer of the gastrointestinal tract. *Novartis Found Symp.* 2007;285:110-9; discussion 119-4, 198-9. doi: 10.1002/9780470511848.ch8. PMID: 17590990.

11. cancer.org [Internet]; 2021 American Cancer Society, Inc; Alcohol Use and Cancer; c2021 [citirano 14.06.2021.] Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/diet-physical-activity/alcohol-use-and-cancer.html>
12. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol.* 2019 Feb;124:81-100. doi: 10.1016/j.fct.2018.11.047. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30468841.
13. Philip Wexler i sur.: *Encyclopedia of toxicology.* Elsevier Inc. 2014.
14. Bojková B, Winklewski PJ, Wszedybyl-Winklewska M. Dietary Fat and Cancer-Which Is Good, Which Is Bad, and the Body of Evidence. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4114. Published 2020 Jun 9. doi:10.3390/ijms21114114
15. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30253139.
16. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today.* 2015;50(3):117-128. doi:10.1097/NT.0000000000000092
17. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(S1):S3-S14. doi:10.1002/2327-6924.12510
18. hzzo.hr [Internet]; Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; Ozljede Na Radu I Profesionalne Bolesti, Specifična Zdravstvena Zaštita; c2021 [citirano 22.06.2021.] Dostupno na: <https://hzzo.hr/ozljede-na-radu-i-profesionalne-bolesti-specificna-zdravstvena-zastita/2-profesionalna-bolest>
19. hzzsr.hr [Internet]; Hrvatski zavod za javno zdravstvo- Služba za medicinu rada; c2021 [citirano 23.06.2021.] Dostupno na: <http://www.hzzsr.hr/index.php/medicina-rada/>
20. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12222-12248. Published 2013 Jun 7. doi:10.3390/ijms140612222
21. Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, Borugian M. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can.* 2010;29 Suppl 1:51-68. PMID: 21199599.
22. I. Damjanov, S. Seiwert: *Patologija.* Medicinska Naklada Zagreb, 2018.
23. L. Stjepan. *Principi zaštite od zračenja u svakodnevnoj praksi.* Repo.ozs.unist.hr [Internet]. Split, Hrvatska: 2016. [citirano 01.07.2021.] Dostupno na: <https://repo.ozs.unist.hr/islandora/object/ozs%3A575/datastream/PDF/view>
24. narodne-novine.nn.hr [Internet]; Narodne novine, Službeni list Republike Hrvatske; Pravilnik o uvjetima i mjerama zaštite od ionizirajućeg zračenja za obavljanje djelatnosti s izvorima

- ionizirajućeg zračenja; Narodne novine d.d.: c2021 [ažurirano 8.6.2018.; citirano 29.06.2021.]  
Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018\\_06\\_53\\_1062.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_06_53_1062.html)
25. Vangipuram R, Tying SK. AIDS-Associated Malignancies. *Cancer Treat Res.* 2019;177:1-21. doi: 10.1007/978-3-030-03502-0\_1. PMID: 30523619.
26. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000 Apr;34(1):27-53. doi: 10.1016/s1040-8428(00)00046-9. PMID: 10781747.
27. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):391. Published 2020 Jul 16. doi:10.3390/vaccines8030391
28. euro.who.int [Internet]; World Health Organization; Questions and answers about HPV, Information for health professionals: c2017 [ažurirano 12.12.2017.; citirano 10.08.2021.] Dostupno na: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/356843/QA\\_HP\\_V\\_Health-professionals\\_EN.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/356843/QA_HP_V_Health-professionals_EN.pdf)
29. cancer.org [Internet]; 2021 American Cancer Society, Inc; Risk Factors for Cervical Cancer: c2021 [citirano 10.08.2021.] Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
30. hzjz.hr [Internet]; Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV): c2021 [ažurirano 26.04.2021. ; citirano 10.08.2021.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2018-2019/>
31. knrlegal.com [Internet]; Kisling, Nestico & Redick, LLC; Legal action if prescription drugs caused cancer: c2021 [citirano 18.08.2021.] Dostupno na: <https://www.knrlegal.com/practice-areas/dangerous-drugs-devices/drugs-causing-cancer/>
32. Tsao AS, Kim ES, Hong WK. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2004 May-Jun;54(3):150-80. doi: 10.3322/canjclin.54.3.150. PMID: 15195789.
33. You YN, Lakhani VT, Wells SA Jr. The role of prophylactic surgery in cancer prevention. *World J Surg.* 2007 Mar;31(3):450-64. doi: 10.1007/s00268-006-0616-1. PMID: 17308850.



34. hzzo.hr [Internet]; Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; Preventivni programi spašavaju život: c2021 [ažurirano 07.09.2015.; citirano 20.08.2021.] Dostupno na: <https://hzzo.hr/novosti/preventivni-programi-spasavaju-zivot>
35. Dorić A, Grahovac M. Infekcije humanim papiloma virusom - epidemiološke pretpostavke i pokazatelji. *Medix* [Internet]. 2005 [pristupljeno 28.08.2021.];11(58):62-66. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/7679>
36. S. Štemberger-Papić, D. Vrdoljak-Mozetič, D. Verša Ostojić, R. Rubeša-Mihaljević, M. Dinter. Citologija vrata maternice (Papa-test) –terminologija i značaj u probiru za rak vrata maternice. *hrcak.srce.hr* [Internet]. Rijeka, Hrvatska: 2016. [citirano 22.08.2021.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/242444>
37. Z. Ebling i suradnici: Nacionalni program prevencije i ranoga otkrivanja raka u Hrvatskoj *Med Vjesn* 2007; 39(1-4): 19-29
38. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):841-5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37401-3. PMID: 1371559.
39. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer: measuring PSA. *Intern Med J*. 2014 May;44(5):433-40. doi: 10.1111/imj.12407. PMID: 24816306.
40. <https://hrvatskakucadisanja.hr/novosti/nacionalni-program-probira-i-ranog-otkrivanja-raka-pluca-prvi-takav-program-u-europskoj-uniji/3297/>
41. <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2019%20Programi%20i%20projekti/NACIONALNI%20PROGRAM%20PREVENCije%20RAKA%20PLU%C4%86A.pdf>
42. Berardi R, Morgese F, Rinaldi S, Torniai M, Mentrasti G, Scortichini L, Giampieri R. Benefits and Limitations of a Multidisciplinary Approach in Cancer Patient Management. *Cancer Manag Res*.2020;12:9363-9374
43. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:4-10. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-4. PMID: 17573451.
44. Niedzwiedz CL, Knifton L, Robb KA, Katikireddi SV, Smith DJ. Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority. *BMC Cancer*. 2019;19(1):943. Published 2019 Oct 11. doi:10.1186/s12885-019-6181-4
45. Schäfer M. Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes [Physiology and pathophysiology of pain]. *Ther Umsch*. 1999 Aug;56(8):426-30. German. doi: 10.1024/0040-5930.56.8.426. PMID: 10483308.

46. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1695-700. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01310-0. PMID: 10335806.
47. Hdlb.org [Internet]. Hrvatsko društvo za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora; Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih: c2012 [citirano 26.08..2021.] Dostupno na: <http://hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-za-lijecenje-karcinomske-boli-odraslih-3/>
48. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) [Updated 2021 May 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
49. Cohen B, Ruth LJ, Preuss CV. Opioid Analgesics. [Updated 2021 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-

### **13. ŽIVOTOPIS**

Danica Gobin rođena je 18. siječnja 1996. godine u Zadru. Do sedme godine života živi u Zadru, a zatim s obitelji seli u mjesto Kali na otoku Ugljanu. Na otoku završava Osnovnu školu Valentina Klarina, a opći smijer Gimnazije Jurja Barakovića završava u Zadru. Godine 2015. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.