

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Markota**

**Potporno i palijativno liječenje bolesnica s  
rakom dojke**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2017

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Markota**

**Potporno i palijativno liječenje bolesnica s  
rakom dojke**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2017

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za kliničku onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i na Zavodu za radioterapiju i internističku onkologiju, Klinika za tumore, KBC „Sestre milosrdnice“. Rad je predan na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentorica: prof.dr.sc Lidija Beketić-Orešković, dr.med.

## **Popis kratica**

BMI - eng. body mass index

COX-2 – ciklooksigenaza-2

CRF – sindrom neuobičajenog umora

DHA - dokosaheksaenoična kiselina

ESA - eng. erythropoiesis-stimulating agents

GABA – gama aminomaslačna kiselina

HDLB- Hrvatsko društvo za liječenje boli

IDT – interdisciplinarni tim

KUMP – kemoterapijom uzrokovane mučnina i povraćanje

NK-1 – neurokinin 1

NMDA – N-metil D-aspartat

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

PB – probijajuća bol

PFS - eng. progression-free survival

PTSP- posttraumatski stresni poremećaj

SNRI- eng. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors

SSRI- eng. selective serotonin reuptake inhibitors

TENS- transkutana električna nervna stimulacija

TNF alfa – tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa

VAS – vizualno analogna skala

QOL- eng. quality of life

# Sadržaj

<b>1. Sažetak</b>	
<b>2. Summary</b>	
<b>3. Uvod u potporno i palijativno liječenje.....</b>	<b>1</b>
<b>4. Karcinomska bol .....</b>	<b>3</b>
4.1. Uvod.....	3
4.2. Patofiziologija karcinomske boli.....	3
4.3. Podjela karcinomske boli.....	4
4.4. Dijagnostički postupci.....	5
4.5. Opći principi liječenja boli.....	5
<b>5. Mučnina i povraćanje.....</b>	<b>9</b>
5.1. Uvod.....	9
5.2. Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom.....	9
<b>6. Umor.....</b>	<b>13</b>
6.1. Uvod.....	13
6.2. Liječenje umora.....	14
<b>7. Kaheksija/anoreksija .....</b>	<b>15</b>
7.1. Uvod.....	15
7.2. Patogeneza kaheksije.....	15
7.3. Liječenje kaheksije/anoreksije.....	16
<b>8. Anemija.....</b>	<b>17</b>
8.1. Uvod.....	17
8.2. Anemija kronične bolesti.....	17
8.3. Liječenje anemije.....	18
<b>9. Neutropenija.....</b>	<b>20</b>
9.1. Uvod.....	20
9.2. Neutropenija inducirana kemoterapijom.....	21
<b>10. Primjena osteoklastnih inhibitora.....</b>	<b>22</b>
<b>11. Rehabilitacija.....</b>	<b>23</b>

<b>12. Psihijatrijski poremećaji.....</b>	<b>24</b>
12.1. Uvod.....	24
12.2. Najčešći psihijatrijski poremećaji.....	24
<b>13. Palijativni zahvati.....</b>	<b>27</b>
13.1. Palijativna radioterapija.....	27
13.2. Palijativna kemoterapija.....	27
13.3. Palijativni kirurški zahvati.....	28
<b>14. Bioetički aspekti.....</b>	<b>29</b>
<b>15. Zahvala.....</b>	<b>30</b>
<b>16. Literatura.....</b>	<b>31</b>
<b>17. Životopis.....</b>	<b>35</b>

# 1. Sažetak

Potporno i palijativno liječenje bolesnica s rakom dojke

Iva Markota

Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika odnosi se na sve terapijske mjere koje su usmjerene prema sprječavanju ili umanjivanju simptoma same bolesti, te onih smetnji i komplikacija koje su popratne pojave specifičnog onkološkog liječenja, kao što su rane ili kasne posljedice kemoterapije, zračenja ili operativnih zahvata. Ovaj termin odnosi se na sve terapijske postupke koji se, osim specifičnog onkološkog liječenja tumora, dodatno provode tijekom liječenja, bez obzira je li cilj izlječenje bolesti ili samo ublažavanje simptoma neizlječive uznapredovale bolesti. Potporno i palijativno liječenje bolesnica s rakom dojke obuhvaća široko područje multidisciplinarnog liječenja brojnih simptoma nastalih kao popratna pojava specifičnog onkološkog liječenja karcinoma dojke ili pak kao posljedica napredovanja maligne bolesti. Tako potporno i palijativno liječenje obuhvaća npr. prevenciju i liječenje mučnine i povraćanja, anemije, neutropenije i mogućih posljedičnih infekcija, prevenciju i liječenje poremećaja prehrane i kaheksije, ali i palijativno liječenje sekundarizama karcinoma dojke, npr. koštanih ili moždanih presadnica, te liječenje različitih vrsta boli koja može nastati kod onkoloških bolesnika. Potporno i palijativno liječenje bi trebalo obuhvatiti i cjelokupnu rehabilitaciju bolesnika, kako fizičku tako i psihosocijalnu sferu bolesnikova života, psihološku i socijalnu podršku, duhovnost, ali i izazove koji stoje pred čitavom obitelji i njegovateljima bolesnika.

Ključne riječi: karcinom dojke, potporno i palijativno liječenje

## 2. Summary

Supportive and palliative care for patients with breast cancer

Iva Markota

Supportive and palliative treatment for oncologic patients refers to all therapeutic measures aimed at preventing or reducing the symptoms of the disease itself, and those disorders and complications that are associated with specific oncological treatments, such as early and late effects of chemotherapy, radiation or surgery. This term therefore applies to all therapeutic procedures that, apart from specific oncological treatment of tumors, are additionally provided during treatment, whether or not the goal is to cure the disease or only to alleviate the symptoms of incurable advanced disease. Supportive and palliative treatment of breast cancer patients encompasses a wide range of multidisciplinary treatment of numerous symptoms caused as a side effect of specific oncological treatment of breast cancer or as a result of malignant disease progression. Thus supportive and palliative care includes, for example, the prevention and treatment of nausea and vomiting, anemia, neutropenia and possible consequent infections, prevention and treatment of eating and cachexia disorders, as well as palliative treatment of metastatic breast cancer, such as bone or brain metastasis, and treatment of various types of pain that can occur in oncological patients. Supportive and palliative treatment should also cover the overall patient rehabilitation, both physical and psychosocial sphere of the patient's life, psychological and social support, spirituality, as well as the challenges that stand in front of the whole family and caregivers of the patient.

Key words: breast cancer, supportive and palliative care



### 3. Uvod

Palijativna medicina predstavlja jednu od novijih subspecijalističkih grana moderne humanističke medicine (prvenstveno onkologije, nefrologije, neurologije i anesteziologije). Svjetska zdravstvena organizacija definira *palijativnu skrb* kao pristup koji poboljšava kvalitetu života bolesnika i njihovih bližnjih, suočenih s problemima povezanim sa životno ugrožavajućim bolestima, putem prevencije i ublažavanja patnje. Izraz palijativna medicina u literaturi se poistovjećuje s različitim sinonimima, poput hospicijske skrbi, terminalne skrbi, potporne skrbi ili skrbi na kraju života. Potporna skrb je prevencija i suzbijanje neželjenih učinaka tumora i njihovog liječenja, dok je palijativna skrb zasebno područje koje obuhvaća sve pacijente s bolestima opasnim po život (1).

Palijativna i/ili suportivna skrb započinju kada su iscrpljene klasične metode liječenja ili kada su znaci širenja maligne bolesti dosegli takav stupanj da ih bolesnik teško podnosi. Obuhvaća tri područja: smirivanje simptoma, psihosocijalnu podršku štićenicima i njihovim njegovateljima te etičke probleme vezane uz kraj života. Cilj palijativne skrbi jest postići najbolju moguću kvalitetu života kroz olakšanje patnje, kontrolu simptoma i povrat životnih funkcija uz poštovanje osobnih, kulturnih, religijskih i etičkih vrijednosti. Palijativna skrb obuhvaća širok spektar terapijskih intervencija i metoda u pacijenata oboljelih od raka dojke. Od inicijalne dijagnoze i liječenja do skrbi na kraju života, palijativna skrb ima iznimnu važnu ulogu.

U ranom stadiju raka dojke, prevenira i olakšava simptome i nuspojave uzrokovane samim tumorom i liječenjem, poput boli, mučnine i umora. Mnogo veću važnost ima u metastatskoj i rekurentnoj bolesti raka dojke, s obzirom da su simptomi i nuspojave (posebice

terapijskih intervencija) mnogo intenzivnije. Palijativna skrb u pacijenata oboljelih od raka dojke fokusira se na ove simptome i nuspojave: anemija, umor, mučnina i povraćanje, bol, kaheksija, depresija i anksioznost, neuropatija (2). Interdisciplinarni tim (IDT) temelj je za potpunu hospicijsku/palijativnu skrb. Obuhvaća liječnika, medicinske sestre, socijalnog radnika, radnog terapeuta, psihologa, volontera. Zbog čestih komplikacija i problema s kojima su suočeni bolesnici s uznapredovalom bolešću i njihove obitelji, interdisciplinarni tim treba pružiti kako opću tako i specijaliziranu skrb. Treba biti spreman pružiti fizičku, psihološku, socijalnu i duhovnu potporu pomoću metoda koje proizlaze iz interdisciplinarnog, kolaborativnog timskog pristupa (3).

## **4. Karcinomska bol**

### **4.1. Uvod**

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (IASP), bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo, udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Više od 75% pacijenata koji imaju karcinom trpi bol. Oko 30-50% tih osoba pate od umjerene do intenzivne boli, što ima negativan utjecaj na njihov svakodnevni život. Karcinomska bol je vrlo uznemiravajući simptom koji ima sklonost pogoršanju kako bolest napreduje (4). Karcinomska bol dijeli se na akutnu i kroničnu. Akutni bolovi, koji su jakog intenziteta i kratka trajanja, najčešće se opisuju kao ijtrogeni povezani sa dijagnostičkim postupcima ili liječenjem. Kronični bolovi uglavnom su pridruženi samoj zloćudnosti ili terapiji neoplazme (5).

### **4.2. Patofiziologija karcinomske boli**

Ovisno o patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do nastanka boli, bol možemo podijeliti na nociceptivnu, neuropatsku i inflamatornu. Karcinomska bol objedinjuje sva tri mehanizma. Nociceptivna bol nastaje podraživanjem nociceptora (slobodnih završetaka koji predstavljaju periferne receptore za bol). Dijeli se na somatsku i visceralnu. Neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja perifernog ili središnjeg živčanog sustava, bez istodobnog podraživanja nociceptora. Inflamatorna bol nastaje iz upalom zahvaćenog ili oštećenog tkiva pri čemu aktivirani makrofagi, neutrofilni granulociti i T limfociti izlučuju medijatore upale i čimbenike rasta, primjerice TNF- $\alpha$ , koji uzrokuju hipersenzitivnu reakciju perifernog i središnjeg živčanog sustava (6).

### 4.3. Podjela karcinomske boli

Bol u bolesnika s malignom bolesti možemo podijeliti na bol uzrokovanu tumorskom bolesti te bol uzrokovanu terapijom. Bol kod bolesnica s karcinomom dojke može nastati zbog rasta samog tumora u dojci ili zbog tumorskog širenja u okolna i udaljena tkiva. U ranom stadiju raka dojke, bol nije uobičajen simptom dok se kod Pagetova-e bolesti bradavice često kao prvi simptom može uočiti bol i žarenje. Ekspanzijom tumora u okolna zdrava tkiva može se izazvati bol zbog pritiska tumora na okolna tkiva. Karcinomska bol očituje se kod metastatskog širenja bolesti, posebice bol u kostima (7).

Bol se može pojaviti kao popratna pojava liječenja karcinoma dojke. Perzistirajuća bol nakon primjene kemoterapije kod bolesnica s metastatskom bolesti dojke najčešće se javlja nakon primjene taksana, spojeva platine te vinka alkaloida. Bolna periferna neuropatija, kao nuspojava, pojavljuje se u 60% pacijenata koji su primili terapiju taksanima. Posebice se ističe paklitaksel kao uzrok visoke pojavnosti periferne neuropatije.

Radioterapija može uzrokovati rane nuspojave poput oticanja dojke, pritiska ili bolne nadraženosti kože te pojave dermatitisa. Kasna nuspojava može biti radijacijom inducirana brahijalna pleksopatija.

Akutna bol očituje se nakon poštredne i radikalne operacije dojke te kod disekcije aksilarnih limfnih čvorova. U prospektivnoj studiji, pacijentice koje su bile podvrgnute operativnom zahvatu nakon 6 mjeseci osjećale su stezanje u dojci i aksilarnim incizijama uz edem aksilarnog područja. Naime, 25% bolesnica prijavljuje fantomske senzacije. Primjena aromataznih inhibitora u liječenju raka dojke može uzrokovati muskuloskeletnu bol, artralgiu, tenosinovijalne promjene. Primjena tamoksifena može uzrokovati bolove i ukočenost (8).

#### 4.4. Dijagnostički postupci

Početna dijagnoza boli podrazumijeva identifikaciju uzroka boli i prepoznavanje pridruženih komorbiditeta (fizioloških i psiholoških). Važno je odrediti početak nastanka boli, lokalizaciju, intenzitet i trajanje, utjecaj na psihofizički status te dosadašnju terapiju. Za određivanje intenziteta boli primjenjuju se jednodimenzionalne skale boli i multidimenzionalni upitnici. Alati za procjenu boli uključuju: vizualnu analognu skalu (VAS), numeričku i verbalnu skalu za bol, po potrebi toplomjer za bol ili skalu bolnog lica. Postoje različiti multidimenzionalni upitnici za procjenu boli, a najpoznatiji su McGill-Melzack upitnik, Pain Scoping Strategies Questionnaire te ponekad klinike formiraju interne upitnike (HDLB) (9).

#### 4.5. Opći principi liječenja boli

Za procjenjivanje intenziteta boli u uporabi je najčešće takozvana numerička skala ili analgoskala. Analgoskala određuje terapiju prema intenzitetu boli i treba je slijediti kod određivanja terapije boli (10). U pacijenata s karcinomskom boli kod kojih je prisutna brza progresija boli potrebno je prilagoditi terapiju prema intenzitetu boli (Tablica 1 i Tablica 2).

Stepenica	Jačina boli (NRS)	Analgetski izbor
1: blaga bol	< 3	Paracetamol /NSAIL
2: blaga do srednje jaka	3-6	Blagi opioid /+1
3: jaka bol	>6 – 10	Jaki opioidi + 1

Tablica 1. Analgoskala

Preuzeto sa:

[http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/01/Bol\\_glasilo\\_br\\_2\\_2011\\_web.pdf](http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/01/Bol_glasilo_br_2_2011_web.pdf)

JAČINA BOLI	TERAPIJSKI POSTUPAK
BLAGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ započeti neopiodnim analgetikom</li> <li>▪ po potrebi niske doze jakih opioida (titracija na zahtjev bolesnika)</li> </ul>
SREDNJE JAKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ započeti niskim dozama jakih opioida + neopiodni analgetik</li> </ul>
JAKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jaki opioid + neopiodni analgetik</li> </ul>

Tablica 2. Analgetski lift

Preuzeto sa:

[http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/01/Bol\\_glasilo\\_br\\_2\\_2011\\_web.pdf](http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/01/Bol_glasilo_br_2_2011_web.pdf)

Opće preporuke za liječenje karcinomske boli (10):

- Bolesnik započinje s terapijom ovisno o procijenjenoj jačini boli, analgetici se uvode redom prema analgetskim stepenicama
- Analgezija se daje u regularnim vremenskim intervalima ovisno o farmakokinetici izabranog analgetika i njegovoj formulaciji
- Propisanu analgeziju potrebno je prilagođavati razini trenutačne boli
- Medikacija za probijajuću bol mora biti dostupna (kratkodjelujući opiodi)
- Brzina prijelaza sa jedne na drugu stepenicu ovisiti će o duljini djelovanja pojedinih analgetika i jačini boli
- Dva lijeka iz iste farmakološke skupine te iste kinetike (npr. dugodjelujući opiod) ne mogu biti propisani zajedno
- Adjuvantni analgetici kao koanalgetici, mogu na indikaciju biti propisani na svakoj stepenici
- Kod terapije opiodnim analgeticima neophodna je prevencija nuspojava (zatvor, mučnina, povraćanje)
- Kod uznapredovale bolesti valja preskočiti drugu stepenicu
- Cilj terapije boli je VAS 3 ili manji, minimum nuspojava, poboljšanje kvalitete življenja

## Neopiodni lijekovi i karcinomska bol

### Paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

- Upotrebljavaju se na svim stepenicama ukoliko nisu kontraindicirani
- Nema preporuke za optimalnu dozu NSAIL i COX – 2 inhibitora, treba propisati najmanju učinkovitu dozu u najkraćem periodu za kontrolu simptoma, a potrebu za dugotrajnom primjenom periodički revidirati
- Oprez kod bolesnika sa rizikom za razvoj renalne, gastrointestinalne (GI) i kardiotsičnosti, nastanak trombocitopenije ili poremećaja zgrušavanja (10).

## Opioidni lijekovi

Opći principi propisivanja opioidnog analgetika su:

- Prikladna doza opioidnog analgetika je ona doza koja omogućuje učinkovitu kontrolu boli između intervala davanja na sat, bez pojave nuspojava na koje ne možemo djelovati
- Ukoliko bolesnik ima kombinaciju opioidni/neopiodni analgetik, razmisliti o prijelazu na čisti opioid ukoliko potreba za opioidom rezultira ekscesnom dozom prethodne kombinacije
- Ukoliko bolesnik razvija neprihvatljive opioidne nuspojave, a VAS je < od 4, razmisliti o smanjenu doze, titracija za 25 % (10)

Slabi opioidi koji se upotrebljavaju na drugoj stepenici analgoljestvice (skor 3 – 6) su: kodein, tramadol/paracetamol fiksna kombinacija i tramadol. Mogu se kombinirati s neopiodnim analgeticima i adjuvantima. Na trećoj stepenica analgoskale koriste se jaki opioidni lijekovi (Tablica 3.) (10).

SLABI OPIOID	JAKI OPIOID
Dihidrocodein	morfin
Tramadol	oksikodon
Tramadol + paracetamol	hidromorfon
	Transdermalni fentanyl
	Transdermalni buprenorfin

Tablica 3. : Slabi i jaki opioidni analgetici raspoloživi u HR

Preuzeto sa :

<http://www.hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-za-liječenje-karcinomske-boli-odraslih-3/>

### Nefarmakološke metode liječenja karcinomske boli

Nefarmakološke intervencije su važna dopuna konvencionalnoj farmakološkoj terapiji boli. Razne metode mogu se koristiti u smanjenju boli te poboljšavaju kvalitetu života pacijenata oboljelih od raka dojke. Prevalencija komplementarnih i alternativnih terapija za poboljšanje zdravlja je u porastu. Kognitivno-bihevioralna metoda sastavni je dio multidisciplinarnog liječenja karcinomske boli. Uključuje razne tehnike poput treninga relaksacije, progresivne muskularne relaksacija, hipnoze, distrakcije, vođenja imaginacije. Postoperativno smanjenje boli provodi se metodom hipnoze prije operativnog zahvata. Anesteziološki postupak koji se provodi je torakalni paravertebralni blok koji smanjuje postoperativnu bol i umanjuje šanse za razvitak kroničnog postoperativnog bolnog sindroma. Kemoterapija i radioterapija najčešće se primjenjuju kod koštanih metastaza radi smanjenja samog tumora i posljedično smanjenog otpuštanja kemijskih medijatora boli. Alternativna medicina obuhvaća akupunkturu, jogu, meditaciju (11).



## **5. Mučnina i povraćanje**

### **5.1. Uvod**

Mučnina je subjektivan fenomen neugodnog, valovitog osjećaja u pozadini grla i/ili epigastriju koji može kulminirati povraćanjem. Povraćanje je silovit izgon sadržaja iz želuca ili tankog crijeva kroz usnu šupljinu (12). Mučnina i povraćanje jednom riječju se mogu označiti kao emeza. Postoje brojni razlozi zbog čega bolesnik osjeća mučninu ili povraća – neki su vezani uz samu zloćudnu bolest ili prateće bolesti, a neki su uzrokovani lijekovima (13).

### **5.2. Mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom (KUMP)**

Rizični čimbenici povezani s KUMP-om kod raka dojke su dob ispod 40 godina, očekivanje mučnine, gladovanje prije primjene kemoterapije te mala uporaba alkohola (14). S obzirom na vremenski nastup, postoje tri faze mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (KUMP): akutna, odgođena i anticipacijska. Akutna faza KUMP-a se definira kao pojava mučnine i povraćanja u tijeku 24 sata nakon primjenjene kemoterapije. Odgođena faza definira se kao emeza koja počinje nakon 24 sata od primijenjene kemoterapije. Anticipacijska faza KUMP-a nastupa prije primjene kemoterapije, počevši od drugog ili pak sljedećih ciklusa liječenja. Ova vrsta emeze je zapravo „naučena,, reakcija koja nastaje nakon nekog osjetnog podražaja koji bolesnika asocira na prethodan ciklus liječenja. Čini se da je anticipacijska faza emeza upravo razmjerna tjeskobi (moguće u određenoj mjeri i izazvana njome) (15).

S obzirom na emetogeni potencijal citostatičkih lijekova, koji je definiran kao učestalost pojave KUMP-a pri korištenju određena lijeka, razlikujemo četiri podskupine citostatičkih lijekova. To su oni s visokim, umjerenim, niskim i minimalnim emetogenim potencijalom.

Citostatički lijekovi s visokim emetogenim potencijalom izazvat će simptome u više od 90 % liječenih bolesnika, oni s umjerenim emetogenim potencijalom u 30 do 90 % bolesnika, lijekovi s niskim potencijalom u 10 do 30 %, a citostatici i protutumorski lijekovi s minimalnim emetogenim potencijalom simptome će izazvati u manje od 10 % bolesnika. Cisplatina izaziva KUMP u više od 90 % pacijenata, a vinkristin u manje od 10 % pacijenata. Nadalje, potencijal ovisi i o dozi i načinu primjene lijeka. Protokoli koji udružuju više lijekova s visokim i umjerenim emetogenim potencijalom pridonose češćim, težim i dugotrajnijim simptomima nego kada se primjenjuje samo jedan od tih lijekova (13).

U liječenju mučnine i povraćanja uključeno je više skupina lijekova:

1. Antagonisti 5-HT<sub>3</sub> serotoninskih receptora: najvažnija i najčešće korištena skupina lijekova u prevenciji i kontroli akutne i odgođene faze KUMP-a. Najčešće se upotrebljavaju antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora prve generacije: azasetron, dolasetron, granisetron i ondansetron te jedan predstavnik druge generacije palonosetron (13, 15).
2. Antagonisti NK-1 (neurokininskih) receptora: NK-1 antagonisti aprepitant i fosaprepitant su se pokazali učinkovitima u prevenciji akutne i odgođene KUMP u pacijenata koji su primali visoke doze lijekova s emetogenim potencijalom. Primjenjuju se u kombinaciji s antagonistima serotoninskih receptora te glukokortikoidima (15).
3. Glukokortikoidi : mehanizam njihova antiemetičkog djelovanja obuhvaća sprječavanje učinka prostaglandina, triptofana, inhibiciju učinka neurotransmitora GABA-e u antiemetičkim neuronima produžene moždine, promjenu propusnosti krvnomoždane barijere za neke spojeve pa tako i citostatičke lijekove (13). Primjenjuju se kao monoterapija za protokole kemoterapije s niskim emetogenim potencijalom i u

kombiniranoj terapiji sa antagonistima 5-HT3 receptora i/ili NK-1 antagonistima kod kemoterapijskih protokola sa višim emetogenim potencijalom. Najčešće se primjenjuje deksametazon u dozi od 8 do 20 mg (15).

4. Benzodiazepini : koriste se u kontroli anticipacijske faze KUMP-a te pri sprječavanju tjeskobe i straha prije primjene kemoterapije. Najčešće primjenjivani su lorazepam i diazepam.
5. Antagonisti D2 (dopaminskih) receptora : najčešće korišten lijek je metoklopramid te se najčešće pridodaje drugim antiemetičkim lijekovima (13).

Nefarmakološki postupci koji se mogu primjenjivati u liječenju kemoterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja su slijedeći:

1. Akupunktura i pridružene metode: akupunktura, elektrostimulacija te akupresura u određenoj mjeri mogu biti učinkovite u kontroli KUMP-a te poboljšati učinak uobičajene farmakološke terapije.
2. Psihološke tehnike: kognitivna distrakcija, sistemna desenzitizacija, vježbanje, hipnoza mogu umanjiti negativne učinke KUMP-a, posebice anticipacijske faze.
3. Transkutana električna živčana stimulacija
4. Uporaba biljnih preparata kao npr. đumbira. Studije su pokazale da đumbir u kombinaciji s antagonistima 5-HT3 receptora može umanjiti simptome terapijom uzrokovane mučnine (15).

## Prevenција i liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom

Načelno, može se reći da se za prevenciju akutne emeze pri primjeni visoko emetogenih citostatika primjenjuju antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora, glukokortikoidi (deksametazon) te antagonisti NK-1 receptora (aprepitant), a pri primjeni umjereno emetogene kemoterapije antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora te glukokortikoidi (deksametazon). Pri primjeni kemoterapije niskog emetogenog potencijala za kontrolu akutne emeze primjenjuju se glukokortikoidi ili antagonisti dopaminskih receptora te tietilperazin. Za prevenciju odgođene mučnine i povraćanja pri primjeni visoko emetogenih citostatika primjenjuju se antagonisti NK-1 receptora drugog i trećeg dana (u nižoj dozi negoli prvog dana) uz glukokortikoide, a u prevenciji umjereno emetogenih protokola glukokortikoidi ili antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora. Za prevenciju kasne emeze kod citostatika niskog emetogenog potencijala, kao i pri primjeni lijekova minimalnog emetogenog potencijala nije potrebno primijeniti antiemetičku profilaksu (16).

## 6. Umor

### 6.1. Uvod

Prema NCCN smjernicama, definicija sindroma neuobičajenog umora se može definirati kao trajan, subjektivan osjećaj umora povezan sa zloćudnom bolesti i terapijom zloćudne bolesti koji znatno smanjuje kakvoću života (17). Očituje se osjećajem umora, slabosti i nedostatkom energije. Sindrom neuobičajenog umora je odvojen entitet u odnosu na osjećaj umora koji doživljavaju zdravi pojedinci te ne nestaje u potpunosti nakon spavanja i odmora (18).

Sindrom neuobičajenog umora (CRF) je jedan od češćih i devastirajućih simptoma kod pacijenata oboljelih od karcinoma dojke tijekom i nakon primjene terapije (19). Oboljeli od raka dojke nastavljaju osjećati simptome neuobičajenog umora mjesecima te godinama nakon uspješnog liječenja. Približno 40 % do 80 % oboljelih od karcinoma dojke tijekom aktivnog liječenja pati od sindroma neuobičajenog umora (20). Čimbenici rizika koji se dovode u vezu s pojavom CFR-a su terapija tumora, psihički čimbenici, kognitivni čimbenici, poremećaji spavanja i neaktivnost, lijekovi, anemija.

U meta-analizi, povećani rizik pojave umora povezuje se kod uznapredovalog stadija karcinoma dojke, uzimanjem kemoterapije te kod kombiniranog liječenja kemoterapijom, radioterapijom i operativnim zahvatom sa ili bez primjene hormonskog liječenja (21). Depresivno raspoloženje, tjeskoba, bol te poremećaji spavanja su u snažnoj korelaciji sa pojavom umora kod pacijentica (22).

## 6.2. Liječenje

Aдекватna terapija CRF-a započinje identificiranjem čimbenika koji doprinose umoru. Pri uzimanju anamneze umora treba obratiti pozornost na jačinu, tip, provocirajuće faktore te čimbenike koji umanjuju umor i utjecaj koji imaju na kvalitetu života pacijenta (23). Terapija umora bazira se prema specifičnom liječenju reverzibilnih uzorka (anemija, bol, insomnija, depresija, anksioznost), te simptomatskim mjerama kada se ne mogu identificirati uzroci. Nespecifična terapija simptoma uključuje edukaciju, savjetovanje, farmakološko i nefarmakološko liječenje. Anemija je najčešći uzrok sindroma neuobičajenog umora, najčešće kod pacijenata koji primaju kemoterapiju. Optimalno liječenje simptomatske anemije zahtijeva točnu dijagnozu radi identificiranja izlječivog uzroka (hemoliza, manjak željeza, folne kiseline, manjak vitamina B12, gubitak krvi). Ukoliko se uzrok ne može identificirati, terapijske opcije su transfuzija krvi i krvnih pripravaka te kod pacijenata sa mijelosupresijom uzrokovanom kemoterapijom, stimulator eritropeze (ESA). Nefarmakološke metode liječenja umora obuhvaćaju kognitivno bihevioralnu terapiju, vježbanje, jogu, akupunkturu, vježbe usredotočene svjesnosti (eng. *mindfulness*) (24).

Farmakološko liječenje umora obuhvaća primjenu glukokortikoida, megestrol acetata te psihostimulanse. Glukokortikoidi se smatraju najkorisnijima u primjeni kod pacijenata koji su u terminalnoj fazi uznapredovalog karcinoma. Megestrol acetat se pokazao učinkovitim u primjeni kod kahektičnih i anoreksičnih pacijenata. Naime, upravo su kaheksija i anoreksija pogodovale nastanku sindroma neuobičajenog umora te je primjenom megestrola poboljšan apetit i opće stanje pacijenta te smanjen umor. Psihostimulusi koji se koriste u terapiji umora su dekstroamfetamin, metilfenidat, pemolin te modafinil. Brzodjelujući su, te ih pacijenti generalno dobro podnose i sigurni su za primjenu (25).

## **7. Kaheksija/anoreksija**

### **7.1. Uvod**

Kaheksija je kompleksan metabolički sindrom povezan s osnovnom bolesti i karakteriziran gubitkom mišićne mase sa ili bez gubitkom tjelesne masti. Istaknuta klinička značajka je gubitak kilograma u odraslih osoba. Anoreksija, upala, inzulinska rezistencija i povišena razgradnja proteina mišića su povezane s kaheksijom. Kaheksija je izričito odvojena od gladovanja, gubitka mišićne mase povezanog sa starenjem, depresijom, malapsorpcijom i hipertireoidizmom (26). Anoreksija, definirana kao gubitak apetita, jest simptom sa visokom prevalencijom te često negiran od strane pacijenata. U uznapredovalom obliku karcinoma kaheksija/anoreksija je četvrti najčešći simptom nakon bola, umora i slabosti (27).

### **7.2. Patogeneza kaheksije**

Patogeneza kaheksije je u hipermetaboličkom stanju koje je definirano ubrzanim gubitkom mišićne mase u odgovoru na kroničnu upalu. Važnu ulogu ima aktivacija citokina, interakcija čimbenika koje izlučuje tumor (PIF, LMF) i sam domaćin u imunološkoj reakciji (IL-1, IL-6, TNF-alpha, interferon gama) (28).

Klinička procjena pacijenata s kaheksijom uzrokovanom tumorom uključuje detaljnu anamnezu koja se ciljano fokusira na nutritivni status te klinički status usmjeren na gubitak potkožnog masnog tkiva, gubitak mišićnog tkiva, pojavu edema ili ascitesa (29). Svakom onkološkom pacijentu treba procijeniti nutritivni status. Postoji više metoda probira za ocjenu nutritivnog statusa; brze metode (Nutrition Risk Screening-2002 ili NRS-2002, Northern Secwepemc te Qelmucw ili NSTQ itd.) ili antropometrijska mjerenja, mjerenja sastava tijela i druge metode (30). Postoji 5 domena koje obuhvaćaju kliničku procjenu kaheksije: redukcija

tjelesnih zaliha, mišićna masa i snaga, smanjen unos hrane povezan s anoreksijom, pokretači katabolizma i psihosocijalni stres kao rezultat gubitka tjelesne mase (31). Jednostavan objektivni probir promjene u nutritivnom statusu i tumorskoj kaheksiji su mjere tjelesne težine. Indeks tjelesne mase je pridružen u dijagnostičke kriterije koji stratificira jačinu tumorske kaheksije (32).

### **7.3. Liječenje kaheksije/anoreksije**

U liječenju sindroma tumorske kaheksije i anoreksije danas se najviše primjenjuju eikozapentaenska kiselina (EPA), megestrol-acetat (MA) te glukokortikoidi. Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom eikozapentaenske kiseline, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika. Hrana bogata omega-3 masnim kiselinama spada u imunomodulacijsku prehranu, te u stanovitoj mjeri utječe na jačinu upalnog odgovora. Učinak megestrol-acetata zasniva se na poboljšanju apetita te porastu tjelesne mase, a ovisi o primjenjivanoj dozi koja iznosi od 160 mg do 1600 mg na dan. Palijativni učinak glukokortikoida očituje se u povoljnom djelovanju na apetit, unosu hrane te poboljšanju općeg stanja bolesnika (33).



## **8. Anemija**

### **8.1. Uvod**

Anemija je najčešći hematološki poremećaj u onkoloških bolesnika te ju je iznimno važno prepoznati i liječiti od strane onkologa. Kod pacijenata s karcinomom, postoje razni etiološki faktori koji imaju utjecaj na razvitak anemije. Poremećaji koagulacije, hemoliza, renalna insuficijencija, infekcija, deficit nutrijenata etiološki su faktori koji nisu direktno povezani s pojavom tumora. Sam malignitet može potaknuti pojavu anemije zbog supresije hematopoeze infiltracijom koštane srži, produkcijom citokina koji dovode do destrukcije željeza ili reduciranom proizvodnjom crvenih krvnih zrnaca. Također, anemija se može razviti kao nuspojava terapije, posebice nakon ciklusa kemoterapije (kemoterapijom uzrokovana anemija) (34). Postoji raznolikost simptoma koji se javljaju zbog anemije poput umora, dispneje, glavobolje, boli u prsima, depresije i anoreksije. Posljedično, anemija utječe na kvalitetu života pacijenta (QoL) te je povezana sa smanjenom kontrolom tumorske bolesti i cjelokupnim preživljenjem pacijenata s rakom.

### **8.2. Anemija kronične bolesti**

Pod ovim pojmom podrazumijeva se normocitna, normokromna anemija koju obilježava karakterističan patogenetski poremećaj u kojem dominira snižena koncentracija željeza u serumu uz obilan sadržaj željeza u retikuloendotelnom sustavu (RES), skraćen životni vijek eritrocita, relativno smanjenje lučenja eritropoetina i smanjen odgovor eritropoeze na eritropoetin (13). U nastanku anemije kronične bolesti središnju ulogu imaju proinflamatorni citokini oslobođeni pri zloćudnom procesu i od strane samoga domaćina (IL-1, IL-6, TNF-alfa, IFN-gama, hepcidin) koji ometaju eritropoezu. Anemija kronične bolesti je česta pojava kod pacijenata s rakom dojke

te prevalencija ovisi o stadiju bolesti, vrsti i duljini trajanja terapije. Kemoterapijski protokoli FAC (5-fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid) i CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil) induciraju anemiju kod 43-47% pacijenata. Protokol taksanima uzrokuje anemiju kod 67-97% pacijenata koji su na monoterapiji. Rjeđe su pojave anemije primjenom novih terapijskih protokola kod metastatske bolesti dojke, primjerice primjena kapecitabina i trastuzumaba (35).

### **8.3. Liječenje anemije**

Terapija anemije kronične bolesti leži u eradikaciji osnovne bolesti. Koriste se transfuzija eritrocita te stimulirajući faktori eritropoeze (epoetin i darbepoetin). Transfuzija eritrocita uspješno podiže razinu hemoglobina, ublažava simptome anemije te pozitivno utječe na kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Zatim, transfuzije eritrocita su puno bolje kontrolirane te su izbjegnute prijašnje negativne strane poput prijenosa infekcija. Prednost terapijom eritropoetin stimulirajućih faktora je ta da ne dolazi do prezasićenja željezom te ju mogu zaprimiti pacijenti koji nisu u mogućnosti primiti transfuziju ili ju zbog religijskih uvjerenja odbijaju. Uspoređujući ove dvije terapije, terapija transfuzije eritrocita pokazuje brz terapijski odgovor dok terapija epoetinom djeluje nakon nekoliko tjedana do mjeseci (36).

U istraživanju provedenom na pacijenticama sa metastatskom bolešću dojke koje su primale kemoterapiju te imaju anemiju, dokazano je da primjena epoetina naspram standardne terapije anemije ne produljuje preživljenje bez progresije bolesti, vrijeme tumorske progresije i ukupna stopa odgovora na terapiju je jednaka. Rizik od tromboembolijskog incidenta je dvaput veći kod terapije stimulirajućih čimbenika eritropoeze (37). U SEER studiji temeljenoj na populaciji, primjena terapije stimulirajućih čimbenika eritropoeze poboljšava preživljenje

pacijenata tijekom prvih 18 mjeseci liječenja kemoterapijom dok primjena epoetina ima jednako preživljenje tijekom 60 mjeseci kao i bez primjene epoetina. Interakcija između stimulirajućih čimbenika eritropoeze i trastuzumaba nije statistički značajna (38).

Prema NCCN (National Comprehensive Cancer Network) smjericama, ažuriranih 2012. godine, primjena eritropoetin stimulirajućih čimbenika nije indicirana kod anemija koje nisu uzrokovane kemoterapijom, može se primijeniti kod palijativne kemoterapije i pridružene anemije te je bitno odvagnuti rizične faktore tromboze (anamneza tromboembolije, hiperkoagulabilnost, povećana koncentracija trombocita prije kemoterapijskih ciklusa, hipertenzija, uzimanje steroida, imobilizacija, hormonalni čimbenici) (36).

## 9. Neutropenija

### 9.1. Uvod

Febrilna neutropenija je iatrogeno inducirani sindrom koji nastaje kao jedna od komplikacija citotoksične terapije u bolesnika s onkološkim ili hematološkim malignim bolestima. Citotoksični lijekovi izravno djeluju na koštanu srž, te dovode do supresije granulocitne loze na razini progenitorskih stanica koštane srži, oštećujući izravno njihovu DNA molekulu. To se konačno očituje padom broja neutrofila, te sklonošću nastanka infekcije i sepsa (neutropenična sepsa) kod ovih bolesnika. Ovo stanje karakterizirano je povišenom tjelesnom temperaturom ( $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) te istovremeno izrazitim padom broja neutrofila u perifernoj krvi ( $< 1 \times 10^9/\text{L}$ ) (39). Postoji podjela na niskorizične i visokorizične pacijente s obzirom na rizik od nastanka komplikacija. Niskorizični pacijenti su oni za koje se očekuje neutropenija u trajanju kraćem od 7 dana, bez komorbiditeta ili dokazane hepatalne ili renalne disfunkcije. Visokorizični pacijenti su oni za koje se očekuje neutropenija dulja od 7 dana te sa pridruženim komorbiditetima.

Najčešći uzročnici febrilne neutropenije su bakterije, posebice gram pozitivne bakterije poput *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*. Gram negativna bakterija, *Pseudomonas aeruginosa* odgovorna je za najozbiljnije infekcije i komplikacije. Kod visokorizičnih pacijenata češće su gljivične infekcije poput *Candida spp* i *Aspergillus spp*. Što se tiče virusnih patogena, važno je spomenuti *Herpes simplex virus* 1 i 2. U patogenezi nastanka febrilne neutropenije su direktni učinci kemoterapije na mukozne barijere i imunološki sustav te utjecaj same maligne bolesti (40).

## 9.2. Neutropenija inducirana kemoterapijom

Neutropenija inducirana kemoterapijom je najčešća toksična nuspojava primjene antikancerogene terapije. U velikoj prospektivnoj studiji, neutropenija se kao nuspojava pojavljuje u 37 % pacijentica s rakom dojke tijekom prva četiri ciklusa kemoterapije .

Kemoterapijski protokoli CMF (ciklofosamid, metotreksat i 5-fluorouracil) ili AC (doksorubicin i ciklofosamid) najčešći su uzroci smanjenja doze i odgode primjene kemoterapije. Rizici za razvoj neutropenije su starija dob, ženski spol, abnormalni laboratorijski nalazi, koštane metastaze, prethodna anamneza mijelotoksičnosti te vrsta kemoterapijskog protokola.

U terapiji febrilne neutropenije važno je na vrijeme uočiti simptome infekcije te inicirati empirijsku antimikrobnu terapiju kako bi se izbjegla progresija u sepsu te moguću smrt. Prema ASCO smjernicama , niskorizičnim pacijentima sa febrilnom neutropenijom ordinira se kombinacija oralnih fluorokinolona (ciprofloksacin ili levofloksacin) i amoksicilin/klavulonska kiselina te se ne trebaju hospitalizirati. Pacijenti s umjerenim i visokim rizikom razvoja komplikacija febrilne neutropenije trebaju se hospitalizirati, prekinuti ciklus kemoterapije i potrebna je primjena antibiotika intravenozno (41).

Profilaktična primjena faktora stimulacije granulocitnih (makrofagnih) kolonija i antibiotika, najčešće fluorokinolona i kotrimoksazola, koriste se za prevenciju febrilne neutropenije i razvoja infekcija. Trenutne smjernice preporučaju primjenu faktora stimulacije granulocitnih kolonija ako je rizik za razvoj febrilne neutropenije veći od 20%. Primjena oba načina profilakse dokazano reduciraju rizik nastanka infekcije povezane s terapijskim mjerama raka. U provedenom istraživanju uspoređujući primjenu antibiotika i faktora stimulacije granulocitnih kolonija, u pacijenata koji su primali profilaksu antibioticima zabilježena je ozbiljnija pojava trombocitopenije (42).

## 10. Primjena osteoklastnih inhibitora

Koštane metastaze često su sijelo metastaza u pacijenata sa solidnim tumorima. Uzrokuju znatan morbiditet, komplikacije u vidu fraktura, kompresije kralježnične moždine, hiperkalcijemije te indiciranje operativnih zahvata i radioterapije kod simptomatskih koštanih metastaza. Komplikacije koštanih metastaza utječu na kvalitetu života pacijenata jer su povezani s pojavom boli i ograničenjem opsega kretnje.

Osteoklastni inhibitori postali su važna terapijska komponenta koštanih metastaza u svrhu prevencije komplikacija. Postoje dvije vrste osteoklastnih inhibitora koje su trenutno u uporabi u pacijenata sa koštanim metastazama iz solidnih tumora: bisfosfonati i denozumab. Za većinu pacijenata sa koštanim metastazama iz solidnog tumora, terapija prvog izbora je denozumab. Denozumab, naspram zoledronične kiseline, uspješnije reducira i odgađa rizik pojave prvih i idućih komplikacija koštanih metastaza. Što se tiče primjene bisfosfonata, praktičnije ih je primijeniti u pacijenata koji primaju intravenoznu kemoterapiju ili su kontraindicirani primiti denozumab. Od bisfosfonata, preporuča se primjena zoledronične kiseline naspram pamidronata, zbog intervala doziranja koje se može provoditi svakih 12 tjedana. U slučaju pojave komplikacija koštanih metastaza tijekom provođenja terapije osteoklastnim inhibitorima, radije se preporuča nastaviti terapiju ili ju zamijeniti s potentnijim inhibitorom negoli prekidati terapiju (43).

## 11. Rehabilitacija

Rehabilitacija u palijativnoj skrbi grana je fizikalne medicine i rehabilitacije koja se usredotočuje na evaluaciju i liječenje funkcionalnog oštećenja i bolnih sindroma sa ciljem povratka maksimalne funkcije. Suportivna rehabilitacija namijenjena je pacijentima koji imaju trajne deficite te je cilj povratiti funkcionalnost koliko je to moguće dok palijativna rehabilitacija ima svoju ulogu kada nije moguće provoditi intenzivnu rehabilitaciju ili kada ona nije indicirana, najčešće kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti.

Specifična oštećenja i poremećaji koji se javljaju u pacijenata s rakom dojke su bolovi u gornjim ekstremitetima, sindrom boli u postmastektomiji, muskuloskeletni sindrom vezan uz primjenu aromataznih inhibitora te limfedem. Bol u gornjim ekstremitetima najčešće se očituje kao posljedica operativnog zahvata, radioterapije, kemoterapije i hormonalne terapije. Između 10-64% pacijenata liječenih zbog maligne bolesti dojke razvili su bol u gornjim ekstremitetima 6-36 mjeseci nakon dijagnoze. Sindrom postmastektomične boli karakteriziran je kao bilo koja bol koja se očituje u tijeku cijeljenja nakon zahvata mastektomije, iako se može očitovati i nakon poštudne operacije dojke. Bol je karakterizirana kao žareća, probadajuća, neuropatska (hiperestezija, parestezija i utrnucé). Često je kao terapija ordinirana fizikalna terapija koja uključuje modalitete poput desenzitizacije, transkutane električne stimulacije živca (TENS) te topički hladni oblozi. Muskuloskeletni sindrom vezan uz primjenu aromataznih inhibitora očituje se artralgijom, boli u kostima, krutosti zgloba te sindromom karpalnog tunela. Osim uobičajenih medikamenata koji se koriste za ublažavanje simptoma poput protuupalnih lijekova, opioida, primjena fizikalne i radne terapije također su se pokazale učinkovitima. Najčešća pojava limfedema povezanih s tumorom je upravo kod raka dojke te se kao dodatni modalitet u terapiji primjenjuje Kinesio vrpca (44).

## **12. Psihijatrijski poremećaji**

### **12.1. Uvod**

Prema definiciji NCCN-a (American National Comprehensive Cancer Network) psihološki distres je multifaktorijalno, neprijatno emocionalno iskustvo psihološke, socijalne i/ili duhovne prirode koje utječu na suočavanje s dijagnozom maligne bolesti, fizičke simptome i liječenje. Smanjuje kvalitetu života i povećava smrtnost u pacijenata s malignom bolesti (45). Kod pacijenata s malignom bolesti često se inicijalno javlja očajavanje, negiranje bolesti i nevjericu koje mogu trajati tjednima dok disforija, anksioznost, promjene apetita, nesаница i iritabilnost mogu trajati mjesecima. Također, sama obitelj pacijenata je pod iznimnim psihološkim stresom (46).

### **12.2. Najčešći psihijatrijski poremećaji**

Najčešći psihijatrijski poremećaji koji se pojavljuju u pacijenata s malignom bolesti su poremećaj prilagodbe sa depresivnim ili anksioznim raspoloženjem, velika depresivna epizoda, anksiozni poremećaji i delirij. Psihijatrijski poremećaji kod onkoloških pacijenata mogu nastati kao posljedica savladavanja same bolesti ili može biti postojeće stanje koje je egzacerbiralo zbog maligne bolesti. Psihoterapijske intervencije, uključujući edukaciju, bihevioralne metode, grupne terapije i individualna psihoterapija pokazuju izrazita poboljšanja distresa, anksioznosti i kvalitetu života kod pacijenata s malignom bolesti. Temeljem psihoterapijske intervencije smatra se emocionalna podrška pacijentima (47). Edukativno i suportivno savjetovanje fokusira se na davanje savjeta i informacija o bolesti te savjetovanje mogu voditi razni članovi iz onkološkog tima. Bihevioralne terapije naglašavaju tehnike samoupravljanja, poput vježbanja, ponavljanja stresnih situacija potkrijepljenih strahom, vizualne imaginacije za distrakciju i



samokontrolirajućih hipnoza. Nedavne studije su pokazale da terapija usredotočene svjesnosti (Mindfulness-based therapy) ima učinak kod depresivnih i anksioznih simptoma (48). Psihoterapija kod pacijenata s malignom bolesti je suportivna terapija orijetirana prema kriznim momentima te pomaže u savladavanju problema koji se javljaju zbog prisustva same maligne bolesti. Dapače, uključivanje partnera ili cijele obitelji u neke psihoterapijske intervencije može poboljšati podršku pacijentima van bolnice.

Poremećaji prilagodbe karakterizirani su anksioznošću i depresivnim simptomima kao posljedica životnog stresora i utječe na radno, socijalno i psihičko funkcioniranje. Terapeutske intervencije direktno su usmjerene na adaptaciju pacijenta i njegovo suočavanje sa stresorima koje nosi maligna bolest. Individualna psihoterapija pomaže razjasniti medicinsko stanje, liječenje i komplikacije koje mogu nastati (49). Od medikamenata, pripisuju se benzodiazepini, naročito lorazepam, alprazolam ili klonazepam koji kontroliraju simptome poput naizmjenične nesanicе i brige te pomažu pacijentima lakše podnijeti nelagodne i stresne dijagnostičke i terapijske postupke.

Anksiozni poremećaji najčešće se javljaju kod saznanja dijagnoze i terapije maligne bolesti ili mogu biti dio postojeće kronične anksioznosti koja je pogoršana tijekom liječenja. Anksioznost se može javiti kod neadekvatne kontrole boli, povlačenja određene farmakološke terapije poput benzodiazepina, barbiturata, uzimanja kortikosteroida, terapije mučnine s metoklopramidom i proklorperazinom. Relaksacija i bihevioralne intervencije mogu ublažiti anksioznost i simptome paničnog napadaja. Ukoliko ove metode nisu dovoljne, poželjno je kombinirati ih sa farmakološkom terapijom. Benzodiazepini su često lijekovi prvog izbora u liječenju anksioznih poremećaja (50).

Velika depresivna epizoda u pacijenata s malignom bolesti prezentira se neurovegetativnim smetnjama uključujući nesanicu, anoreksiju, umor, gubitak težine uz depresivno raspoloženje, osjećaj bezvrijednosti i suicidalnim idejama (51). Veća pojavnost depresije u pacijenata s malignom bolesti povezana je s uznapredovalim stadijem maligne bolesti, razinom fizičkog oštećenja, neadekvatnom kontrolom boli, prijašnjom depresijom te ostalim životnim stresorima (52). Suicidalne ideje, misli o umiranju i smrti generalno reflektiraju depresiju. Veći rizik pojave suicidalnih misli i namjera je kod pacijenata koji imaju lošiju prognozu maligne bolesti, uznapredovali stadij maligne bolesti, postojeći psihijatrijski poremećaj, prethodne suicidalne misli i namjere. Specifičan i izražajan sindrom egzistencijalnog stresa u pacijenata na kraju života je demoralizacija. Opisuje se kao osjećaj beznada, bespomoći često povezana sa osjećajem gubitka smisla i volje za životom(53). Terapija depresije zahtijeva primjenu suportivne psihoterapije sa farmakološkom terapijom. Antidepresivi, poput selektivnih inhibitora pohrane serotonina (SSRI) i inhibitora pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) su sigurniji za primjenu i podnošljiviji od starijih antidepresiva.

Delirij je jedna od češćih neuropsihijatrijskih dijagnoza u pacijenata s malignom bolesti i uzrokovan je direktnim ili indirektnim djelovanjem maligne bolesti i/ili liječenjem same bolesti. Kod terminalno bolesnih pacijenata, oko 85% ima dijagnosticiran delirij. Glavna terapija delirija je analiza podležćih medicinskih i psiholoških uzroka delirija i ponovna evaluacija o potrebi korištenja određenih lijekova koji mogu uzrokovati promjene mentalnog statusa. Nefarmakološke metode terapije su sigurna i potporna okolina za pacijenta, reorijentacija, rana mobilizacija, komunikacija. Simptomatska farmakološka terapija bazira se na antipsihoticima. Noviji atipični antipsihotici su korisni u liječenju delirija, posebice zbog blažih nuspojava za razliku od tipičnih antipsihotika (54).

## **13. Palijativni zahvati**

### **13.1. Palijativna radioterapija**

Palijativna radioterapija je indicirana kod uznapredovale bolesti raka dojke gdje su prisutne udaljene metastaze, kako bi ublažile simptome prouzrokovane samim metastazama ili kako bi prevenirale simptome očekivane u budućnosti. Osim redukcije veličine tumora, radioterapija ima antiinflamatornu, antisekretornu, antiedematoznu svrhu te efekt analgezije, čak i u malim dozama zračenja. Kod palijativne radioterapije usmjerenoj na simptome, ciljevi su ublažiti simptome poput boli, disfagije, pareze, stresa i neprijatnih mirisa. Nuspojave primjene radioterapije su izbjegnute i razine stresa tijekom terapije su svedene na najnižu moguću razinu. Utjecaj na produljenje života i izliječenje primarne bolesti je minimalan ali može biti dodatan pozitivan faktor zbog utjecaja na smirivanje simptoma. Palijativna radioterapija usmjerena na znakove ima u cilju spriječiti moguće komplikacije i simptome u budućnosti, privremeno lokalno kontrolirati bolest i vjerojatno utjecati na produljenje života. Nuspojave su prihvatljive u određenoj mjeri te trebaju biti balansirane naspram benefita koji pacijenti dobivaju primjenom palijativne radioterapije. Glavna svrha je individualizirani pristup pacijentu te zadržati ili poboljšati kvalitetu života (55).

### **13.2. Palijativna kemoterapija**

Palijativna kemoterapija ima za cilj olakšanje simptoma bolesti i poboljšanje kvalitete života. Primjenjuje se u uvjetima gdje terapija ne djeluje u svrhu veće mogućnosti preživljenja te gdje pacijenti mogu lakše podnijeti nuspojave palijativne kemoterapije negoli simptome uzrokovane samim tumorom. U uznapredovalom raku dojke je općeprihvaćeno da je primjena kemoterapije zapravo palijativna kemoterapija. Trenutno ne postoji zlatni standard u

kemoterapijskom protokolu. U randomiziranoj studiji, kvaliteta života bila je bolja nakon primjene standardne doze CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil) protokola negoli u nižoj dozi CMF-a i epirubicina (56).

### **13.3. Palijativni kirurški zahvati**

Palijativna mastektomija ima svrhu prevencije i ublažavanja simptoma, poboljšanja kvalitete života a katkada djeluje i na samo preživljenje. Taj palijativni zahvat prevenira komplikacije poput infekcije i sepse, krvarenja te smanjuje neugodne osjetne senzacije. Najčešće se indicira u uznapredovalom stadiju raka dojke, u stadiju IV gdje su prisutne udaljene metastaze. Studije su pokazale da ekstirpacija primarnog tumora kod pacijentica u uznapredovalom, IV stadiju bolesti povećava preživljenje bez progresije bolesti (PFS) ukoliko je izvedena 3 mjeseci nakon dijagnoze. Palijativni kirurški zahvati moraju biti dobro odvuđnuti između moguće koristi od očekivanog ishoda samog zahvata, ali i razvoja komplikacija. Treba težiti da se poveća broj pacijenata kojima se može pružiti palijativni zahvat koji povećava kvalitetu života, ali isto tako da sam zahvat ima niski morbiditet (57).

## 14. Bioetički aspekti

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je palijativnu skrb kao skrb koja nastoji pružiti najveću moguću kvalitetu života bolesnicima suočenima sa smrtonosnom bolešću i njihovim obiteljima. Čini to sprječavanjem i olakšavanjem simptoma sredstvima ranog otkrivanja, procjene i liječenja boli, te olakšavanjem ostalih psihičkih, psihosocijalnih i duhovnih problema. Važna komponenta palijativne medicine jesu i *(bio)etički aspekti* vezani uz kraj života. Klinička se bioetika snažno oslanja na međudjelovanje kliničara i bolesnika u svakodnevnom svladavanju bolesti. Upravo je ta poveznica važna u palijativnoj medicini, koja svojom specifičnošću i zahtjevnošću (s obzirom na to da je najčešće riječ o terminalnoj fazi bolesti), djeluje posebnim pristupom kako bolesniku tako i njegovim skrbnicima u njegovu domu, uključujući roditelje, rodbinu i prijatelje.

Poveznica bioetike i palijativne medicine usmjerena je na četiri temeljna načela moderne medicinske etike odnosno bioetike: dobroćinstvo (engl. *beneficence*), neškodljivost (engl. *nonmaleficence*), autonomnost (engl. *autonomy*) i pravednost (engl. *justice*). Nastojeći potvrditi navedeno ukazuje se na neka od prava i dužnosti svakog pojedinca: pravo na medicinsku pomoć, pravo na uljudnu bolničku skrb, pravo na odgovarajuću terapiju, pravo bolesnika na istinu o svom zdravstvenom stanju odnosno bolesti, pravo bolesnika na informaciju na temelju koje će odlučiti i odabrati vrstu tretmana te se suglasiti s njime ili ne i, konačno, pravo osobe na humanu životnu sredinu koja odgovara dostojanstvenom življenju i spokojnom umiranju (58).

## 15. Zahvala

Voljela bih se zahvaliti svakoj osobi koja mi je bila oslonac, koja je vjerovala u mene i zajedno sa mnom proživljavala lijepe, ali i mnoge teške trenutke tijekom studiranja. Također, zahvaljujem se svim ljudima koji nisu vjerovali u mene, vaša sumnja mi je bila dodatan vjetar u leđa. Zahvaljujem se svojim bliskim prijateljima, Lari, Lei, Svenu, Ivanu, Azri, Đuki, Terryu. Hvala vam što ste moji životni terapeuti i putokazi. Jako sam zahvalna što sam tijekom šest godina studiranja bila dio C1 grupe, jedne jako posebne grupe. Za kraj, zahvalu čuvam za svoju obitelj. Hvala sekama Željki i Matiji, nećacima Heleni i Luki te ocu Stipi. Zbog bezuvjetne podrške i ljubavi koju mi je majka Bosiljka pružila, njoj dajem najveću zahvalu i radi nje sam ovdje gdje jesam.

Naposljetku zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc Lidiji Beketić-Orešković, na pruženim savjetima i potpori tijekom pisanja ovoga rada.

## 16. Literatura

1. EAPC- European Association for Palliative Care Preuzeto sa: <http://www.eapcnet.eu/>
2. BreastCancer.org  
Preuzeto  
sa : [http://www.breastcancer.org/symptoms/types/recur\\_metast/stop\\_treat/palliative](http://www.breastcancer.org/symptoms/types/recur_metast/stop_treat/palliative)
3. Brkljačić Žagrović M (2010) „Palijativna medicina u Hrvatskoj- nužnost implementacije u zdravstveni sustav „ Vol.46, No.1, p. 37-42 Dostupno na : <http://hrcak.srce.hr/medicina>
4. Bao YJ, Hou W, Kong XY, Yang L, Xia J, Hua BJ, Knaggs R. (2016). „ Hydromorphone for cancer pain “Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 11;10:CD011108
5. Portenoy R, Dhingra (2016) „Overview of cancer pain syndromes” UpToDate (pristupljeno 18.05.2017) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
6. Vukelić J, Dobrila-Dintinjana R, Pleština S ( 2014), „ Patofiziologija karcinomskog bola“ medicina fluminensis 2015, Vol. 51, No. 3, P. 389-391. Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicina>
7. BreastCancer.org Preuzeto: <http://www.breastcancer.org/treatment/pain/causes/cancer>
8. Smith H, Wu S, (2012). „Persistent pain after breast cancer treatment” Ann Palliat Med 2012; 1(3). DOI:10.3978/j.issn.2224-5820.2012.10.13
9. Ripamonti C.I., Bossi P, Santini D, Fallon M (2014). “Pain related to cancer treatments and diagnostic procedures: a no man's land? “ Ann Oncol (2014) 25 (6): 1097-1106
10. Smjernice za liječenje karcinomske boli  
Preuzeto:  
<http://www.hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-za-lijecenje-karcinomske-boli-odraslih-3/>
11. Satija A, Ahmed SM, Gupta R, Ahmed A, Rana SP, Singh SP et al. (2014). “Breast cancer pain management - a review of current & novel therapies “ Indian J Med Res. 2014 Feb;139 (2):216-25.
12. NationalCancerInstitute  
Preuzeto: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea/nausea-pdq>
13. Šamija M, Nemet D et al (2010). “Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika “ Zagreb, Medicinska naklada
14. Booth CM, Clemons M, Dranitsaris G, Joy A, Young S et al (2007). “Chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: a prospective observational study” J Support Oncol. 2007 Sep; 5(8):374-80.

15. Hesketh P (2017). „Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults” UpToDate (pristupljeno 17.05.2017) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
16. Tomek R, Vrdoljak E, Vrbanec D, Nemet D, Matković V et al (2009). HRVATSKE SMJERNICE ZA PREVENCIJU MUČNINE I POVRAĆANJA UZROKOVANIH KEMOTERAPIJOM, Broj: 3-4, 2009, Rubrika: Uvodnik, Liječnički Vjesnik
17. Mock V, Piper B, Sabbatini P, Escalante C (2010). National Comprehensive Cancer Network Fatigue Practice Guidelines. *Oncology* 2000; 14(11A): 151–61.
18. Glaus A, Crow R, Hammond S (1996). A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer* 1996; 4: 82–6.
19. Mortimer JE, Barsevick AM, Bennett CL, Berger AM, Cleeland C et al (2010). “Studying cancer-related fatigue: report of the NCCN scientific research committee” *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Dec; 8(12):1331-9.
20. Meneses-Echavez JF, Gonzalez-Jimenez E, Ramirez-Velez R (2015). “Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis” doi: 10.1186/s12885-015-1069-4
21. Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC, Verhagen CA, Rovers MM et al (2016). „Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment” a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors *Ann Oncol*. 2016 Jun; 27(6):965-74.
22. Bower J, Ganz P, Desmond K, Rowland J, Meyerowitz B i Belin T (2000). DOI: 10.1200/JCO.2000.18.4.743 *Journal of Clinical Oncology* 18, no. 4 (February 2000) 743-743.
23. Neefjes EC, Van der Vorst MJ, Blauwhoff-Buskermolen S, Verheul HM (2013). „Aiming for a better understanding and management of cancer-related fatigue” *Oncologist* 2013; 18 (10):1135-43
24. Escalante C (2016). „Cancer-related fatigue: Treatment” UpToDate (pristupljeno 17.05.2017) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
25. Bruera E, Yennurajalingam S (2017). „Palliative care: Overview of fatigue, weakness, and asthenia” UpToDate (pristupljeno 17.05.2017) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
26. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V et al (2008). “Cachexia: a new definition” *Clin Nutr*. 2008 Dec; 27(6):793-9
27. Laviano A, Meguid M, Rossi-Fanelli F (2003). “Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies” *Lancet Oncol*. 2003 Nov; 4 (11):686-94.
28. Tisdale MJ (2003). “Pathogenesis of cancer cachexia” *J Support Oncol*. 2003 Sep-Oct; 1(3):159-68.
29. Jatoi A, Loprinzi C (2016). “Pathogenesis, clinical features, and assessment of cancer cachexia” UpToDate (pristupljeno 17.05.2017) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>



30. Dobrila-Dintinjana R, Redžović A, Čubranić A, Dintinjana M, Pleština S (2014). „ Prehrana u onkološkog pacijenta” Vol. 51, No. 3, p. 408-412 Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicina>
31. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E (2011). “Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus“ *Lancet Oncol.* 2011 May; 12(5):489-95
32. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F (2015). “Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss” *J Clin Oncol* 33:90-99
33. Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M, Dintinjana R, Vrdoljak E et al: Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. *Liječ Vjes* 129:381-386, 2007
34. NCCN , [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
35. Leonard RC, Untch M, Von Koch F (2005). “Management of anaemia in patients with breast cancer: role of epoetin” *Ann Oncol* (2005) 16 (5): 817-824
36. Schrier S, Steensma D, Loprinzi C (2017). “Role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with cancer” *UpToDate* (pristupljeno 18.05.2017) Dostupno na : <http://www.uptodate.com>
37. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, Smirnov V, Litvin I (2016). “A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy” *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10; 34(11):1197-207
38. Lai Y, Ye Z, Civan J, Wang C, Cristofanilli M (2015). “The effects of erythropoiesis-stimulating agents on the short-term and long-term survivals in metastatic breast cancer patients receiving chemotherapy: a SEER population-based study” 2015 Sep; 153(2):407-16.
39. Petranović D, Pilčić G, Duletić Načinović A, Radaković M (2011). “Febrilna neutropenija” Vol. 47, No. 3, p. 281-286 Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicina>
40. Bow E, Wingard J (2015). “Overview of neutropenic fever syndromes” *UpToDate* (pristupljeno 18.05.2017) Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
41. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G (2014). “Management of Breast Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia or Febrile Neutropenia” 9(4): 239–245
42. Skoetz N, Bohlius J, Engert A, Monsef I, Blank O, Vehreschild JJ (2015). “Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy” *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 21; (12):CD007107
43. Coleman R, Van Poznak C (2017). “Osteoclast inhibitors for patients with bone metastases from breast, prostate, and other solid tumors” *UpToDate* (pristupljeno 18.05.2017) Dostupno na : <http://www.uptodate.com>
44. Sokolof J, Aghalar M, Stubblefield M (2014) “ Physical rehabilitation for cancer survivors” *UpToDate* (pristupljeno 18.05.2017) Dostupno na : <http://www.uptodate.com>

45. Hong J, Zhang W, Song Y, Xie L, Wang W (2015). "Psychological distress in elderly cancer patients" <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.02.006>
46. Reema D, Mehta MD, Roth A (2015). "Psychiatric considerations in the oncology setting" 10.3322/caac.21285
47. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J et al (2013). "Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis" *J Clin Oncol.* 2013;31:782-793.
48. Würtzen H, Dalton SO, Elsass P, Sumbundu AD, Steding-Jensen M et al (2013). "Mindfulness significantly reduces self-reported levels of anxiety and depression: results of a randomised controlled trial among 336 Danish women treated for stage I-III breast cancer" *Eur J Cancer.* 2013 Apr; 49 (6):1365-73
49. Li M, Fitzgerald P, Rodin G (2012). "Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. "
50. Miller K, Massie MJ (2006). Depression and anxiety. *Cancer J.* 2006; 12:388-397.
51. Snyderman D, Wynn D (2009). "Depression in cancer patients" *Prim Care.* 2009; 36:703-719.
52. You H, Lu W, Zhao S, Hu Z, Zhang J (2013). "The relationship between statins and depression: a review of the literature". *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14:1467-1476.
53. Robinson S, Kissane DW, Brooker J, Burney S (2015). "A Systematic review of the demoralization syndrome in individuals with progressive disease and cancer: a decade of research". *J Pain Symptom Manage.* 2015; 49:595-610
54. Boettger S, Breitbart W (2011). "An open trial of aripiprazole for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients" *Palliat Support Care.* 2011; 9:351-357.
55. Van Oorschot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P (2011) „Palliative radiotherapy--new approaches“ *Semin Oncol.* 2011 Jun; 38(3):443-9.
56. Archer V.R, Billingham L.J i Cullen M.H (1999). "Palliative Chemotherapy: No Longer a Contradiction in Terms" *The Oncologist* December 1999vol. 4 no. 6 470-477
57. Chen YC I Ikhwan SM "Quality of Life after Palliative Mastectomy for Stage IV Breast Cancer in Elderly" *J Surgery* ISSN: 1584-9341 JOS, an open access journal
58. Brkljačić M „Bioetika i bioetički aspekti palijativne medicine“ *medicina* 2008, Vol. 44, No. 2, p. 146-151

## 17. Životopis

Ime i prezime : Iva Markota

Datum i mjesto rođenja : 02.10.1991. Zagreb, Hrvatska

Obrazovanje :

2006.-2010. IV Jezična gimnazija, Zagreb

2011.- danas Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Aktivnosti tijekom studija:

-član udruge CroMSIC

- edukator projekta za Mentalno Zdravlje “Pogled u sebe”

- organizator simpozija “Slušam te” o mentalnom zdravlju

- ljetna jednomjesečna praksa na odjelu Onkologije u Riobambi, Ekvador