

Uticaj dijagnostičkog i terapijskog kašnjenja na kvalitet života pacijenata sa planocelularnim karcinomom larinksa

1. UVOD

Planocelularni karcinom larinksa je jedan od najčešćih maligniteta glave i vrata, a karakteriše se visokim morbiditetom i mortalitetom [1]. Iako rano otkrivanje planocelularnog karcinoma larinksa poboljšava prognozu, značajan broj pacijenata u Srbiji se dijagnostikuje u uznapredovalim stadijumima bolesti, što ograničava terapijske mogućnosti i značajno utiče na kvalitet života [2]. Ključni faktor koji doprinosi ovoj nepovoljnoj situaciji su nepravovremeno dijagnostikovanje i lečenje, koja mogu biti uzrokovana sistemskim ograničenjima zdravstvene infrastrukture, geografskim barijerama i individualnim socioekonomskim faktorima [3].

Zdravstveni sistem u Srbiji je organizovan kao univerzalni model sa principima solidarnosti i dostupnosti, ali se suočava sa izazovima poput neravnomerne raspodele resursa, dugih listi čekanja za dijagnostičke i terapijske procedure, te nedovoljno razvijene infrastrukture u pojedinim regionima. Uprkos postojanju univerzalnog zdravstvenog sistema u Srbiji, brojni pacijenti se dijagnostikuju u poodmaklim kliničkim stadijumima maligne bolesti, što je posledica kašnjenja u dijagnostici i započinjanju terapije. Ova vremenska kašnjenja mogu biti determinisana individualnim, geografskim i sistemskim faktorima, uključujući udaljenost od tercijarnih zdravstvenih centara, dostupnost medicinskih usluga, nivo zdravstvene prosvete i organizacione nedostatke u zdravstvenom sistemu.

Prethodna istraživanja pokazuju da pacijenti iz ruralnih sredina imaju duže vreme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze i početka terapije, čime se povećava verovatnoća otkrivanja bolesti u kasnijim stadijumima [4]. Slični trendovi su primećeni u tercijarnim zdravstvenim ustanovama, gde pacijenti često dolaze u odmakloj fazi bolesti [4]. Uticaj ovih kašnjenja na subjektivnu procenu kvaliteta života od strane samih pacijenata nije dovoljno istražen kako globalno, tako ni u Srbiji [4].

U zemljama sa privatizovanom zdravstvenom zaštitom, poput Sjedinjenih Američkih Država (SAD), takođe su primećena vremenska kašnjenja od pojave simptoma do dijagnostike i lečenja onkoloških pacijenata, ali nedostaju istraživanja koja direktno ispituju njihovu povezanost sa kvalitetom života [5]. Upravo zbog toga, postoji potreba za dubljim razumevanjem faktora koji utiču na kasno postavljanje dijagnoze i lečenje onkoloških pacijenata u Srbiji i njihovog uticaja na subjektivne ishode (emocionalne, fizičke i funkcionalne) pacijenata.

Samoprijavljeni ishodi pacijenata (*engl. Patient-Reported Outcomes – PROs*) postali su ključni u proceni uticaja bolesti i lečenja na pacijente, jer omogućavaju procenu fizičkih, emocionalnih i funkcionalnih aspekata zdravlja [6]. Pacijenti sa karcinomom larinksa često se suočavaju sa disfagijom, disfonijom, mukozitisom, bolom i psihološkim stresom, koji značajno utiču na svakodnevnu funkcionalnost i socijalnu interakciju.

Postoje nekoliko validiranih specifičnih instrumenata za procenu kvaliteta života pacijenata sa malignitetima glave i vrata. *European organization for research and treatment of cancer quality of life head and neck module (EORTC QLQ-HN43)* je široko korišćen i ranije preveden na srpski

jezik i validiran, ali njegovo korišćenje je često otežano jer sadrži veliki broj pitanja i ne procenjuje psihološke faktore poput generalizovane anksioznosti i depresije. Ovi aspekti često zahtevaju dodatne upitnike, poput *Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)* i *Center for epidemiologic studies depression scale (CES-D)*, što povećava anketno opterećenje pacijenata bez pružanja sveobuhvatne slike njihovog zdravstvenog stanja.

Nasuprot tome, *Functional Assessment of Cancer Therapy – Head & Neck (FACT-HN)* predstavlja bolji specifični instrument jer obuhvata ključne aspekte fizičkog, emocionalnog, socijalnog i funkcionalnog blagostanja, a u isto vreme zadržava optimalan broj pitanja i smanjuje administrativno opterećenje.

Posebnu pažnju zahteva analiza izgubljenog vremena od pojave prvih simptoma do različitih kliničkih tačaka: prvog specijalističkog pregleda u tercijernoj ustanovi, postavljanja dijagnoze, hirurške intervencije i eventualnog sprovođenja postoperativne radioterapije (RT) ili/i hemioterapije terapije (HT). Na taj način će se proceniti kako faktori kao što su udaljenost od zdravstvenih ustanova, dostupnost medicinske nege, nivo obrazovanja i percepcija zdravlja utiču na dijagnostičko i terapijskog kašnjenje kod ovih onkoloških pacijenata [7-12].

2. RADNA HIPOTEZA

Duži vremenski period („izgubljeno vreme“) od pojave prvih simptoma do sprovođenja dijagnostike i lečenja kod pacijenata sa karcinomom larinksa korelira sa nižim kvalitetom života. Takođe, očekuje se da faktori poput dostupnosti zdravstvenih ustanova i medicinske nege, nivo obrazovanja i percepcija zdravlja značajno utiču na ukupno trajanje izgubljenog vremena od pojave simptoma do dijagnostičke procedure i donošenja odluke o daljem lečenju.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Transkulturalna adaptacija i validacija FACT-HN upitnika kod pacijenta sa karcinomom glave i vrata.
2. Analizirati uticaj izgubljenog vremena na preoperativni kvalitet života pacijenata sa karcinomom larinksa , uzimajući u obzir vreme od pojave simptoma do dijagnostike i lečenja, stadijum bolesti, demografske i geografske faktore.
3. Analizirati uticaj izgubljenog vremena od pojave simptoma do dijagnostike i lečenja na postoperativni kvalitet života pacijenata sa karcinomom larinksa nakon dve godine praćenja, uzimajući u obzir stadijum bolesti, demografske i geografske faktore.
4. Ispitati uticaj sociodemografskih i geografskih/infrastrukturnih faktora na izgubljeno vreme od pojave simptoma do dijagnostike i lečenja pacijenata sa karcinomom larinksa.

4. METODE ISTRAŽIVANJA

U prvom delu istraživanja biće sprovedena kulturološka adaptacija i validacija FACT-HN upitnika na uzorku od oko 120 pacijenata sa patohistološki verifikovanim karcinomom glave i vrata. Upitnik će biti primenjen preoperativno, neposredno nakon postavljanja dijagnoze, odnosno

prilikom prvog dolaska pacijenata na multidisciplinarni konzilijum za donošenje odluke o daljem lečenju. U drugom delu, korišćenjem studije preseka, biće analiziran uticaj izgubljenog vremena (od pojave simptoma do javljanju lekaru specijalisti u tercijernoj ustanovi, od javljanja specijalisti u tercijernoj ustanovi do dijagnoze bolesti, od dijagnoze do operacije i, kada je primenljivo, od operacije do početka postoperativne RT/HT) na kvalitet života pacijenata sa primarnim planocelularnim karcinomom larinksa. U okviru prospektivnog dela studije, predviđeno je ponovno popunjavanje validiranog FACT-HN upitnika nakon dve godine od operacije ili završetka RT/HT (ukoliko su imali RT/HT postoperativno). Ova vremenska distanca omogućava precizniju i stabilniju procenu dugoročnih posledica lečenja na kvalitet života, s obzirom da kraći vremenski okvir može biti pod uticajem postoperativnih komplikacija, adaptacije na novu funkcionalnost i emocionalnih fluktuacija specifičnih za ranu fazu oporavka [10].

Istraživanje će biti sprovedeno na Klinici za Otorinolaringologiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije (UKCS) u Beogradu u periodu od januara 2023. godine do septembra 2025. godine i obuhvatiće oko 120 pacijenata sa histopatološkom verifikovanom dijagnozom primarnog planocelularnog karcinoma larinksa. Svi ispitanici pre stupanja u istraživanje će biti upoznati sa detaljima istraživanja i ukoliko prihvate učešće u studiju potpisuće informirani pristanak i biće uključeni u studiju. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju su: starost 18 i više godina, histopatološki potvrđena dijagnoza primarnog karcinoma larinksa (za sve ciljeve studije), farinksa ili usne duplje (samo za validaciju upitnika, prvi cilj), sposobnost čitanja i pisanja, kao i dobrovoljni pristanak na učešće. Kriterijume za isključivanje su: mlađi od 18 godina, prisustvo sekundarnih maligniteta, kognitivna ograničenja koja onemogućavaju samostalno popunjavanje upitnika, recidiv bolesti, odbijanje učešća, kao i postojanje drugih malignih oboljenja. Svi ispitanici će popuniti opšti upitnik (pol, uzrast, nivo obrazovanja, socijalna anamneza uključujući navike u vezi sa pušenjem i konzumacijom alkohola, izloženost štetnim materijama na radnom mestu i u okolini, kao i porodičnu istoriju maligniteta), kao i FACT-HN upitnik i sledeće validirane instrumente na srpskom jeziku: EORTC QLQ-C30 sa dodatkom QLQ-H&N43 modula, CES-D i GAD-7. Istraživanje je odobreno od strane direktora Klinike za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, kao i Etičkim odborom UKCS (broj odluke: 1500/18 dana 29.09.2025). Svi pacijenti uključeni u istraživanje biće detaljno informisani o studiji i potpisati informisani pristanak.

FACT-HN obuhvata ukupno 39 stavki raspoređenih u pet domena: fizičko (PWB), socijalno/porodično (SWB), emocionalno (EWB) i funkcionalno blagostanje (FWB), koji zajedno čine 27 stavki osnovnog FACT-G upitnika, prethodno validiranog na srpskom jeziku [23] dok preostalih 12 stavki čini HNCS domen specifičan za simptome i tegobe kod pacijenata sa tumorima glave i vrata. Odgovori se ocenjuju na Likert skali od 0 (nimalo) do 4 (veoma mnogo), pri čemu se pojedine negativno formulisane stavke obrću (*reverse scoring*). Ukupni skor FACT-HN kreće se od 0 do 148, gde viši rezultati označavaju bolji kvalitet života. Proračun uključuje i FACT-G (0-108) i TOI indekse. Proračun je dozvoljen ako je najmanje 50% stavki u okviru domena popunjeno.

EORTC QLQ-C30 sadrži 30 stavki koje obuhvataju opšti kvalitet života, pet funkcionalnih skala (fizička, emocionalna, socijalna, uloga i kognitivna funkcija) i devet simptoma. QLQ-H&N43 je dodatni modul sa 43 stavke, usmeren na specifične simptome kod pacijenata sa karcinomima glave i vrata (npr. bol, gutanje, govor, ukus/miris, suva usta, lepljiva pljuvačka, kontakt sa drugima). Skoriranje se vrši transformacijom na skalu od 0 do 100; viši skor na funkcionalnim skalama

označava bolje funkcionisanje, a viši skor na simptomskim skalama označava veće prisustvo simptoma.

CES-D je upitnik sa 20 stavki za procenu simptoma depresije tokom prethodne nedelje. Skor se kreće od 0 do 60, a vrednosti ≥ 16 ukazuju na klinički značajnu depresivnost. Validiran je za primenu u srpskom jeziku.

GAD-7 meri simptome anksioznosti kroz 7 stavki, ocenjenih na skali od 0 (nimalo) do 3 (skoro svaki dan) [22]. Ukupni skor (0-21) se koristi za klasifikaciju blage (≥ 5), umerene (≥ 10) i teške (≥ 15) anksioznosti. Upitnik je validiran na srpskom jeziku za kliničku i istraživačku upotrebu.

Validacija upitnika FACT-HN

Napominjemo da je FACT-G, koji čini temelj većeg dela FACT-HN instrumenta, već validiran u srpskom jeziku, čime su njegove psihometrijske karakteristike za domaću populaciju prethodno potvrđene [13]. Shodno tome, proces transkulturalne adaptacije i psihometrijske validacije u ovom istraživanju primarno se odnosi na HNCS domen, odnosno poslednjih 12 stavki specifičnih za maligne tumore glave i vrata, koje do sada nisu bile validirane u srpskoj populaciji. U skladu sa COSMIN smernicama za procenu validnosti instrumenata, preporučeni broj ispitanika za faktorsku analizu iznosi najmanje 5–10 ispitanika po pitanju. Konstrukt FACT-G upitnika je već validiran, jedino je ostalo da se uradi validnost HNCS domena. Stim u vezi, za HNCS domen je potrebno okvirno 60–120 ispitanika da bi se procenila interna konzistentnost ovog domena, a konstrukt koji je već validiran će biti potvrđen sa konfirmatornom faktorskom analizom [14, 15]. Planirani uzorak od 120 pacijenata u potpunosti zadovoljava metodološke standarde za procenu interne konzistentnosti ispitivanog domena (FACT-HN) i procenu konvergentne i diskriminantne validnosti HNCS upitnika.

Pacijenti koji su popunili FACT-HN upitnik na početku studije će ponovo popunjavati upitnik nakon dve godine. GIS (*Geographic Information System*) analiza će omogućiti precizno merenje udaljenosti pacijenata od zdravstvenih centara. Prosečno vreme potrebno da pacijent dođe do zdravstvene ustanove meriće se putem *Google Maps* aplikacije tako što će se gledati prosečno vreme potrebno da stignu od kuće do ustanove u 8:00 časova ujutru.

Statistička analiza

U analizi podataka biće korišćene deskriptivne i analitičke statističke metode. Deskriptivne statističke metode podrazumevaju prikazivanje broja i procenta, mera centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mera disperzije (standardna devijacija, minimum, maksimum), kao i 95% interval poverenja za prosek i proporciju. Od analitičkih statističkih metoda biće korišćeni parametarski testovi za analiziranje razlike između grupa (t test, ANOVA) i neparametarski (Hi-kvadrat test, *Mann-Whitney U* test, *Wilcoxon Signed Ranks* test). Korelaciona analiza (Pirsonova i Spirmanova) će se koristiti za ispitivanje povezanosti numeričkih varijabli. Za ispitivanje povezanosti i modelovanje odnosa zavisne (skor i promena skora) sa jednom ili više nezavisnih (terapija i varijable koje služe za prilagođavanje) biće korišćena linearna regresiona analiza. Multivarijabilna statistička analiza će služiti da bi se utvrdila povezanost kvaliteta života sa izgubljenim vremenom, geografskom lokacijom i onkološkim statusom (TNM klasifikacija).

Dodatno, za validaciju upitnika će se koristiti eksploratorna i konfirmatorna faktorska analiza. Eksploratorna faktorska analiza podrazumeva PCA analizu sa Varimax rotacijom u cilju utvrđivanja optimalnog broja dimenzija sa maksimalno objašnjenom varijansom upitnika i

adekvanom diskriminacijom pitanja iz upitnika za date dimenzije upitnika. Konfirmatorna faktorska analiza biće urađena u cilju verifikacije konstrukta koji je originalno predstavljen. Analiza pouzdanosti biće urađena da bi se utvrdila interna konzistentnost dimenzije upitnika (Cronbach $\alpha \geq 0.70$ će se smatrati prihvatljivim).

Rezultati će biti prikazani tabelarno i grafički. Podaci će biti obrađeni u SPSS 30.0 softverskom paketu i R 4.4 softverskom paketu. Sve analize u kojima je p vrednosti manja od 0.05 će se smatrati statistički značajnim.

Veličina uzorka određena je posebno za primarni, a posebno za sekundarni cilj. Obzirom da će se testiranje vršiti sekvencijalno, jer drugi cilj zavisi od prvog, nije potrebna korekcija za kontrolu greške prvog tipa (ispitivanje drugog cilja je moguće tek kad se potvrdi da je upitnik validan za upotrebu). Veličina uzorka za potrebna za validaciju upitnika iznosi 120 (već objašnjeno), dok je za drugi cilj, veličina uzorka određena je na osnovu formule za izračunavanje veličine uzorka za bar jednu statistički značajnu korelaciju. Za moć studije $1-\beta = 0.8$ i nivo značajnosti $\alpha = 0.05$ i minimalan koeficijent korelacije od 0.3, potrebno je 84 pacijenta da bi se dokazala statistički značajna veza između kvaliteta života i bar jednog parametra izgubljenog vremena od pojave simptoma do dijagnostike i lečenja pacijenata sa karcinomom larinksa. Praktično, za validaciju upitnika je potrebno bar 120 pacijenata, dok je za ispitivanje povezanosti kvaliteta života i izgubljenog vremena potrebno bar 84 pacijenta.

5. NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Studije koje se bave analizom izgubljenog vremena i progresijom bolesti kod pacijenata sa karcinomom larinksa su retke, dok istraživanja koja direktno povezuju izgubljeno vreme sa kvalitetom života pacijenata do sada nisu sprovedena kako u Srbiji, tako i u svetu. Ovo istraživanje popunjava značajnu prazninu u postojećoj literaturi i predstavlja osnovu za buduća naučna ispitivanja uticaja dijagnostičkog i terapijskog kašnjenja na kliničke ishode i subjektivni doživljaj bolesti u onkologiji glave i vrata.

Poseban naučni doprinos ogleda se u sprovođenju transkulturalne adaptacije i validacije upitnika FACT-HN u srpskoj populaciji. Iako je osnovni FACT-G upitnik prethodno validiran, domen specifičan za tumore glave i vrata (HNCS) do sada nije bio evaluiran u našoj populaciji. Time se po prvi put obezbeđuje standardizovan, pouzdan i kulturološki prilagođen instrument za procenu kvaliteta života pacijenata sa karcinomom larinksa, što ima veliki značaj za klinička istraživanja i rutinsku kliničku praksu.

Istraživanje uvodi i inovativan metodološki pristup kroz primenu GIS analiza radi kvantifikovanja dostupnosti zdravstvene zaštite i objektivnog sagledavanja puta pacijenata od mesta stanovanja do zdravstvene ustanove. Ovakav pristup omogućava precizno merenje geografskih i sistemskih determinanti izgubljenog vremena, identifikaciju područja sa povećanim rizikom za dijagnostičko i terapijsko kašnjenje, kao i osnovu za razvoj ciljano usmerenih javno-zdravstvenih intervencija.

Rezultati istraživanja imaju izražen translacioni potencijal i mogu doprineti unapređenju organizacije zdravstvenog sistema kroz optimizaciju dijagnostičkih i terapijskih protokola,

racionalnije planiranje resursa i smanjenje vremenskih barijera u sistemima sa ograničenim kapacitetima. Istovremeno, studija pruža uvid u nejednakosti u pristupu zdravstvenoj zaštiti i identifikuje kritične tačke koje utiču na nepovoljne subjektivne i funkcionalne ishode lečenja. Time se stvaraju osnove za formulisanje mera usmerenih na unapređenje kvaliteta života obolelih, smanjenje dispariteta u zdravstvenoj zaštiti i jačanje efikasnosti javno-zdravstvenih politika.

Sveukupno, istraživanje ima značajan naučni, klinički i javno-zdravstveni doprinos, jer ne samo da uvodi novi validirani instrument za procenu kvaliteta života pacijenata u Srbiji, već i prvi put omogućava sistematsko razumevanje veze između izgubljenog vremena, pristupa zdravstvenoj zaštiti i subjektivnog doživljaja bolesti kod pacijenata sa karcinomom larinksa.

REFERENCE

1. Anschuetz L, Shelan M, Dematté M, Schubert AD, Giger R, Elicin O. Long-term functional outcome after laryngeal cancer treatment. *Radiat Oncol.* 2019;14:101.
2. Lima EN, Ferreira IB, Lajolo PP, Paiva CE, Maia YCP, Pena GG. Health-related quality of life changes in head and neck cancer patients during treatment: A prospective study. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:307.
3. Tsai YT, Fang KH, Chen WC, De Vito A, Liao CT, Kang CJ, et al. Survival-weighted quality of life profiles in patients treated for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *J Cancer.* 2024;15(7):1805-1815.
4. Schoonbeek RC, Tonsbeek AM, et al. Determinants of delay and association with outcome in head and neck cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(9):1816-1827.
5. Tuomi L, Karlsson T. Voice quality, function, and quality of life for laryngeal cancer: A prospective longitudinal study. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(10S):913S-920S.
6. Yao P, Cooley V, Kuhel W, Tassler A, Banuchi V, Long S, et al. Times to diagnosis, staging, and treatment of head and neck cancer before and during COVID-19. *OTO Open.* 2021;5(4):1-7.
7. Dahlke S, et al. Impact of time factors on outcome in patients with head and neck cancer treated with definitive radio(chemo)therapy. *In Vivo.* 2017;31:949-955.
8. Singer S, Langendijk J, Yarom N. Assessing and improving quality of life in patients with head and neck cancer. *ASCO Educ Book.* 2013;e230.
9. Tsai YT, et al. Quality-adjusted life expectancy and functional impairment in patients treated for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *J Cancer.* 2024;15:1805-1815.
10. Liao LJ, et al. Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer.* 2019;19:425.
11. Souza FGR, et al. Quality of life after total laryngectomy: Impact of different vocal rehabilitation methods in a middle-income country. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:92.

12. Lima EN, et al. Short-term health-related quality of life changes in head and neck cancer patients during treatment. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:307.
13. Ilic-Zivojinovic J, Krdzic I, Jovanovic A, Vukasinovic D, Ilic B, Gavrilovic A, Soldatovic I. Transcultural adaptation and validation of the Serbian version of the colorectal-specific quality of life questionnaire FACT-C. *PLoS One*. 2022 Feb 3;17(2):e0263110. doi: 10.1371/journal.pone.0263110. PMID: 35113936; PMCID: PMC8812893.
14. Terwee CB, Prinsen CA, Ricci Garotti MG, Suman A, de Vet HC, Mokkink LB. The quality of systematic reviews of health-related outcome measurement instruments. *Quality of Life Research*. 2016;25(4):767–779. doi: 10.1007/s11136-015-1122-4.
15. Mokkink, L. B., Prinsen, C. A., Patrick, D. L., Alonso, J., Bouter, L. M., de Vet, H. C., & Terwee, C. B. (2018). COSMIN methodology for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) – user manual.