



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



ZDRAVSTVENA EKONOMIJA KARCINOMA DOJKE U VOJVODINI

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:
Dr sci. med. Milica Paut Kusturica
Prof. dr Zoran Radovanović

Kandidat:
Marko Milović

Novi Sad, 2023. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Марко Миловић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Др сци. мед. Милица Паут Кустурица, виши научни сарадник, Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду Проф. др Зоран Радовановић, редовни професор, Катедра за онкологију, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду
Наслов рада:	Здравствена економија карцинома дојке у Војводини
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 88 Поглавља 9 Референци 100 Табела 29 Слика 3 Графикона 11 Прилога 4
Научна област:	Фармација
Ужа научна област (научна дисциплина):	Фармакологија (фармакоэкономија)
Кључне речи / предметна одредница:	неоплазме дојке; трошкови болести; преваленција; здравствени трошкови; трошкови здравствене заштите; болнички трошкови; квалитет живота; анкете и упитници
Резиме на језику рада:	Увод: Карцином дојке је најчешћи малигни тумор код жена, како у свету, тако и у Србији. Наша земља заузима прво место у Европи према стоци морталитета. Поред ефикасности и безбедности терапије, важно је ставити акценат и на трошкове лечења, као и на квалитет живота оболелих. Циљеви: Општи циљ истраживања је био пружити нове информације о здравственој економији карцинома дојке у Војводини и допринети оптималној алокацији ограничених ресурса здравственог система. Специфични циљеви су били процена укупних трошкова карцинома дојке у Војводини у 2019. години, однос директних и индиректних

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истовестности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>трошкова и процена трошкова и квалитета живота у различитим стадијумима карцинома дојке.</p> <p>Материјал и методе: Истраживање је реализовано као ретроспективно-проспективна једногодишња студија трошкова болести. У првом, ретроспективном делу истраживања, процењени су укупни трошкови карцинома дојке у Војводини у 2019. години, који су обухватили директне и индиректне трошкове. Трошкови су сагледани из друштвене перспективе, базирани на преваленцији болести. Други део истраживања је био проспективни део који је обухватио 175 пацијенткиња, подељене у три међусобно искључиве групе, у ком је извршена процена трошкова и квалитета живота повезаног са здрављем у различитим стадијумима карцинома дојке. У ту сврху коришћени су социо-демографски упитник и EQ-5D-3L стандардизован упитник.</p> <p>Резултати: Укупни трошкови карцинома дојке су процењени на 15 милиона евра (0,12% БДП-а). Индиректни трошкова су чинили 66,3% укупних трошкова, а највећи удео су имали трошкови превремене пензије, који су процењени на 4,96 милиона евра. Трошкови болничког лечења су имали највећи удео у директним трошковима и процењени су на 3,84 милиона евра. Просечни трошкови карцинома дојке су процењени на 17.428 евра по пацијенткињи, а највиши су били у групи пацијенткиња са метастатском болести (27.117 евра). Квалитет живота повезан са здрављем је највише био нарушен у метастатском стадијуму болести, у којем је EQ-5D-3L индекс износио 0,646 ($p < 0,001$).</p> <p>Закључак: Карцином дојке представља велико финансијско оптерећење како за здравствени систем, тако и за друштво, посебно у метастатској фази болести. Стратегије превенције и раног откривања карцинома дојке требало би да буду приоритет у алокацији средстава, чиме би се допринело смањењу трошкова болести и побољшању квалитета живота.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	22.11.2021.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Marko Milović
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	MPharm, PhD, Milica Paut Kusturica, Senior Research Associate, Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad MD, PhD, Zoran Radovanović, Full profesor, Department of Oncology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad
Thesis title:	Health economics of breast cancer in Vojvodina
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 88 Chapters 9 References 100 Tables 29 Illustrations 3 Graphs 11 Appendices 4
Scientific field:	Pharmacy
Scientific subfield (scientific discipline):	Pharmacology (pharmacoeconomics)
Subject, Key words:	Breast Neoplasms; Cost of Illness; Prevalence; Health Expenditures; Health Care Costs; Hospital Costs; Quality of Life; Surveys and Questionnaires
Abstract in English language:	Introduction: Breast cancer is the most common malignant tumor in women, both in the world and in Serbia. Our country ranks first in Europe in terms of mortality rate. In addition to the effectiveness and safety of therapy, it is important to put emphasis on the cost of treatment, as well as on the quality of life of patients. Objectives: The overall objective of this research was to provide new information on the health economy of breast cancer in Vojvodina and contribute to the optimal allocation of limited resources of the health system. The specific objectives were to estimate the total cost of breast cancer in Vojvodina in 2019, the ratio of direct and indirect costs, and costs and quality of life in different stages of breast cancer.

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>Materials and methods: The research was conducted as a retrospective-prospective one-year cost of illness study. In the first, retrospective part of the research, the total cost of breast cancer in Vojvodina in 2019 was estimated, which included direct and indirect costs. Costs were estimated from a social perspective, based on the prevalence of the disease. The second part of the study was a prospective part that included 175 patients, divided into three mutually exclusive groups, in which the cost and health related quality of life in different stages of breast cancer were assessed. For this purpose, socio-demographic questionnaire and the EQ-5D-3L standardized questionnaire were used.</p> <p>Results: The total cost of breast cancer was estimated at 15 million EUR (0.12% GDP). Indirect costs accounted for 66.3% of the total cost, with the productivity losses due to premature retirement as a main cost driver (4.96 million EUR). The cost of hospitalisation was the main cost driver for direct costs (3.84 million EUR). The average cost of breast cancer was estimated at 17,428 EUR per patient, and the highest cost was in the group of patients with metastatic disease (27,117 EUR). Patients with metastatic disease reported the lowest HRQoL values, and had a mean EQ-5D-3L index value of 0.646 ($p < 0.001$).</p> <p>Conclusion: Breast cancer is a huge financial burden on both the health system and society, especially in the metastatic stage. Strategies for the prevention and early detection of breast cancer should be a priority in allocating funds, which would contribute to reducing the cost of illness and improving the quality of life.</p>
Accepted on Scientific Board on:	22.11.2021.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

ZAHVALNICA

Veliku zahvalnost dugujem svojim mentorima dr sci. med. Milici Paut Kusturici i prof. dr Zoranu Radovanoviću na nesebičnom pružanju pomoći, vremenu, razumevanju i na dragocenim savetima.

Takođe, želim da se zahvalim kolegama zaposlenim na Zavodu za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinskog fakulteta Novi Sad, kao i Institutu za onkologiju Vojvodine, na podršci i pomoći u toku sprovođenja istraživanja.

Neizmerno hvala mojoj porodici i prijateljima na pruženoj ljubavi, bezgraničnom strpljenju, ohrabrivanju i ogromnom razumevanju svih ovih godina.

Doktorsku disertaciju posvećujem ćerki Leni, čiji dolazak na ovaj svet je bila najveća motivacija da istrajem u ovom poduhvatu.

„ Obrazovanje je najmoćnije oružje koje možete koristiti da promenite svet “ - Nelson Mandela

Autor

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Karcinom dojke	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Faktori rizika.....	4
1.1.3. Patofiziologija.....	5
1.1.4. Dijagnostika i skrining.....	6
1.1.5. Klasifikacija	7
1.1.6. Terapija	9
1.1.6.1. Hirurške metode	9
1.1.6.2. Radioterapija.....	10
1.1.6.3. Sistemska terapija	10
1.2. Zdravstvena ekonomija	13
1.2.1. Perspektiva posmatranja	14
1.2.2. Troškovi	15
1.2.3. Ishodi.....	18
1.2.4. Metode farmakoekonomske evaluacije	19
1.2.4.1. Parcijalne farmakoekonomske evaluacije	19
1.2.4.2. Potpune farmakoekonomske evaluacije	20
1.2.4.3. Analiza osetljivosti	21
1.3. Kvalitet života povezan sa zdravljem.....	22
1.4. Pregled literature	23
1.4.1. Direktni i indirektni troškovi karcinoma dojke.....	23
1.4.2. Troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke	26
1.4.3. Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim stadijumima karcinoma dojke ..	28
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	30
3. MATERIJAL I METODE.....	31
3.1. Ukupni troškovi karcinoma dojke.....	31
3.1.1. Direktni troškovi	31
3.1.1.1. Troškovi skrininga.....	32
3.1.1.2. Troškovi bolničkog lečenja	32

3.1.1.3.	Troškovi ambulantne nege.....	32
3.1.1.4.	Troškovi ambulantno propisanih lekova	33
3.1.2.	Indirektni troškovi.....	33
3.1.2.1.	Troškovi bolovanja	33
3.1.2.2.	Troškovi prevremene penzije	34
3.1.2.3.	Troškovi prevremene smrti.....	34
3.2.	Troškovi i kvalitet života u različitim stadijumima karcinoma dojke.....	35
3.2.1.	Troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke	36
3.2.2.	Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim stadijumima karcinoma dojke .	37
3.3.	Statistička obrada podataka.....	37
4.	REZULTATI	38
4.1.	Ukupni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini.....	38
4.1.1.	Direktni troškovi	38
4.1.1.1.	Troškovi skrininga.....	38
4.1.1.2.	Troškovi bolničkog lečenja	38
4.1.1.3.	Troškovi ambulantne nege.....	41
4.1.1.4.	Troškovi ambulantno propisanih lekova	43
4.1.2.	Indirektni troškovi.....	44
4.1.2.1.	Troškovi bolovanja	44
4.1.2.2.	Troškovi prevremene penzije	45
4.1.2.3.	Troškovi prevremene smrti.....	46
4.1.3.	Analiza osetljivosti.....	50
4.2.	Troškovi i kvalitet života u različitim stadijumima karcinoma dojke.....	51
4.2.1.	Troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke	53
4.2.1.1.	Direktni troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke	53
4.2.1.2.	Indirektni troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke	53
4.2.2.	Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim stadijumima karcinoma dojke .	57
4.2.2.1.	EQ-5D-3L indeks	57
4.2.2.2.	EQ-5D-3L VAS.....	60
4.2.2.3.	Korelacija EQ-5D-3L indeksa i VAS skora	60
5.	DISKUSIJA	61
5.1.	Ukupni troškovi karcinoma dojke	61

5.2.	Troškovi i kvalitet života u različitim stadijumima karcinoma dojke.....	65
5.3.	Ograničenja studije.....	69
6.	ZAKLJUČCI	71
7.	LITERATURA	72
8.	SPISAK SKRAĆENICA.....	81
9.	PRILOZI.....	84
	Prilog 1. Informacija za ispitanike	84
	Prilog 2. Informisani pristanak ispitanika	85
	Prilog 3. Socio-demografski upitnik	86
	Prilog 4. EQ-5D-3L upitnik	87

1. UVOD

Porast incidencije, pojava inovativnih terapija i poboljšanje preživljavanja, razlozi su stalnog porasta ekonomskog opterećenja usled oboljevanja od karcinoma dojke, kako za zdravstveni sistem, tako i za društvo. S obzirom na visoke troškove karcinoma dojke u Evropskoj uniji, koji su procenjeni na oko 15 milijardi evra (0,15% BDP-a), čime su bili na drugom mestu u ukupnim troškovima za sve karcinome, jasno je da su dijagnoza, lečenje i praćenje pacijenata od ogromnog značaja za zdravstveni sistem i ekonomiju [1].

Evropski sistem za informisanje o karcinomu, prepoznao je nedostatak dostupnih podataka o troškovima, kao jednu od najkritičnijih prepreka u procesu zdravstvenog planiranja [2]. Rastuća potreba za efikasnom upotrebom resursa učinila je farmakoeekonomske studije sve značajnijim alatom koji pomaže pri donošenju odluka o raspodeli resursa u zdravstvenom sistemu, posebno u oblasti onkologije.

Efikasnost i bezbednost terapije su najvažniji aspekti lečenja, ali pored samog preživljavanja, neophodno je staviti akcenat i na faktore koji utiču na troškove i kvalitet života u različitim stadijumima karcinoma dojke.

Određivanje ukupnih troškova bolesti pokazuje koliko društvo potroši na određenu bolest i koliko bi društvo uštedelo da se bolest adekvatno leči. Analiza odnosa direktnih i indirektnih troškova, pomaže da se postave prioriteti u smislu istraživanja i finansijskih ulaganja naglašavanjem oblasti gde postoji deficit, a gde se mogu smanjiti troškovi [3].

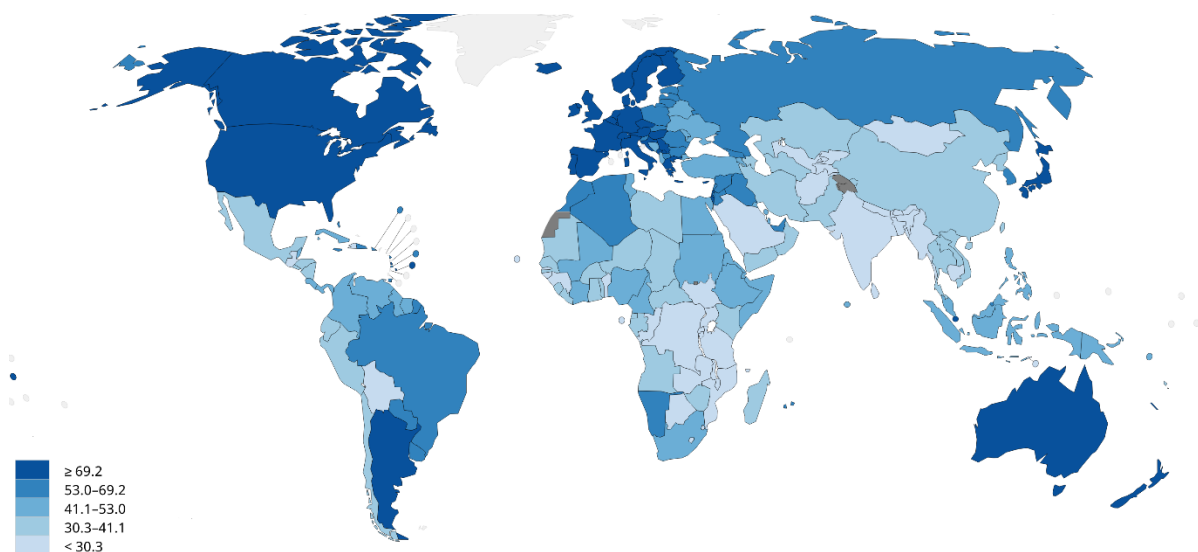
Karcinom dojke pogađa mnoge radno sposobne žene, a održavanje visokog nivoa kvaliteta života pacijenata, može imati pozitivne efekte na njihovu radnu produktivnost, što pored humanističkog, ima i veliki ekonomski značaj [4].

1.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke se definiše kao maligna izraslina, koja nastaje kada ćelije tkiva dojke izgube karakteristike zdravih ćelija i počnu da rastu i nekontrolisano da se dele, usled genetskih i epigenetskih faktora. Tumorske ćelije imaju sposobnost da se šire direktnim rastom i invazijom na okolno tkivo ili metastaziraju putem limfotoka i krvotoka ka udaljenim mestima [5].

1.1.1. Epidemiologija

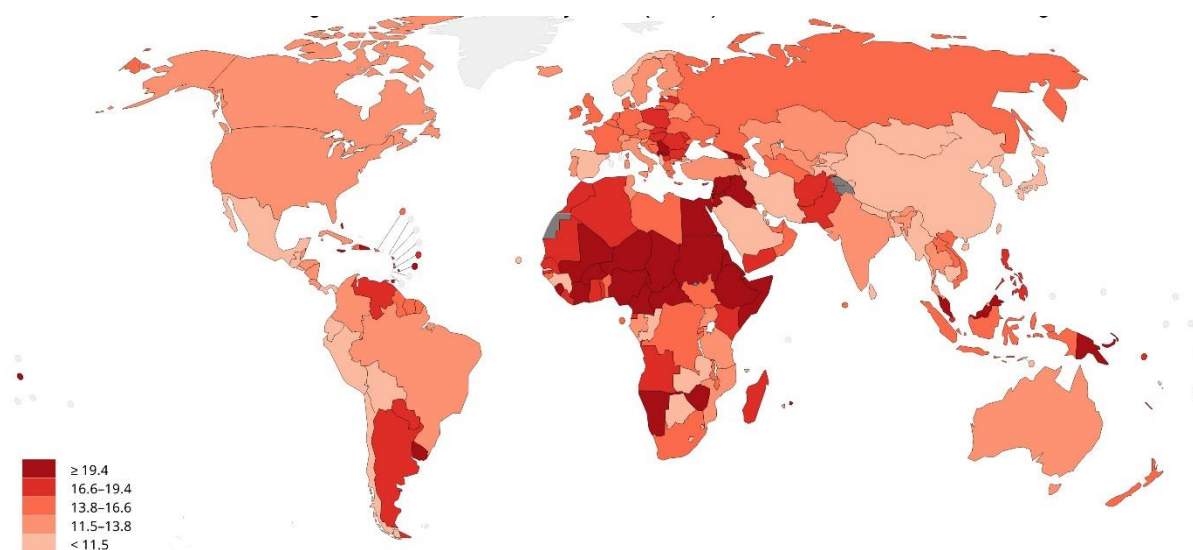
Prema proceni Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC), karcinom dojke je najčešći maligni tumor na svetu, sa 2,3 miliona novoobolelih globalno u 2020. godini. Srbija spada u zemlje sa visokom stopom incidencije od karcinoma dojke (86,8/100.000 stanovnika), što je prikazano na Grafikonu 1 [6].



Grafikon 1. Standardizovana stopa incidencije od karcinoma dojke na svetsku populaciju u 2020. godini. Preuzeto sa: <https://gco.iarc.fr/today> [6].

Karcinom dojke je globalno najčešći uzrok mortaliteta od svih karcinoma među ženama, sa 685.000 smrtnih slučajeva u 2020. godini. Zemlje u tranziciji imaju za 17% višu stopu mortaliteta u odnosu na razvijene zemlje [7].

Na Grafikonu 2 je prikazana mapa sveta prema standardizovanoj stopi mortaliteta od karcinoma dojke, gde Srbija zauzima prvo mesto u Evropi (23,9/100.000) [6].



Grafikon 2. Standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma dojke na svetsku populaciju u 2020. godini. Preuzeto sa: <https://gco.iarc.fr/today> [6].

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Vojvodine (IZJZV), karcinom dojke je u 2019. godini bio na prvom mestu po incidenciji (22,7%) i mortalitetu (16,6%) u grupi svih karcinoma kod žena u Vojvodini. Godišnje u Vojvodini preko 1.200 žena oboli, a oko 500 žena umre od ove bolesti [8].

1.1.2. Faktori rizika

Brojni faktori rizika su povezani sa nastankom karcinoma dojke kao što su: pol, uzrast, reproduktivna funkcija žene, genetski faktori, te lekovi, zračenje i fizička aktivnost [9].

- **Pol**

Od karcinoma dojke najčešće oboljevaju žene zbog važne uloge estrogena u etiologiji bolesti, ali u 1% slučajeva karcinom dojke se javlja i kod muškaraca [10].

- **Uzrast**

Starenjem se povećava rizik od karcinoma dojke. Incidencija kod žena mlađih od 40 godina je oko 5%, ali onda naglo raste i najviše novoobolelih žena je u uzrastu od 55 do 64 godine [9].

- **Reproduktivni faktori**

Relativni rizik za karcinom dojke je povećan kada se menarha javlja pre 12. godine života, zatim u slučaju odložene menopauze nakon 50. godine, kao i kod žena koje nisu rađale [9].

- **Genetski faktori**

Procenjuje se da je 5% do 10% slučajeva karcinoma dojke, povezano sa naslednim genskim BRCA 1 i 2 (eng. Breast cancer gene) mutacijama [11].

- **Upotreba oralnih kontraceptivih pilula**

Upotreba ovih preparata duže od 15 godina, povećava za 50% rizik od nastanka karcinoma dojke. Rizik se smanjuje tek 10 godina nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva [12].

- **Jonizujuće zračenje**

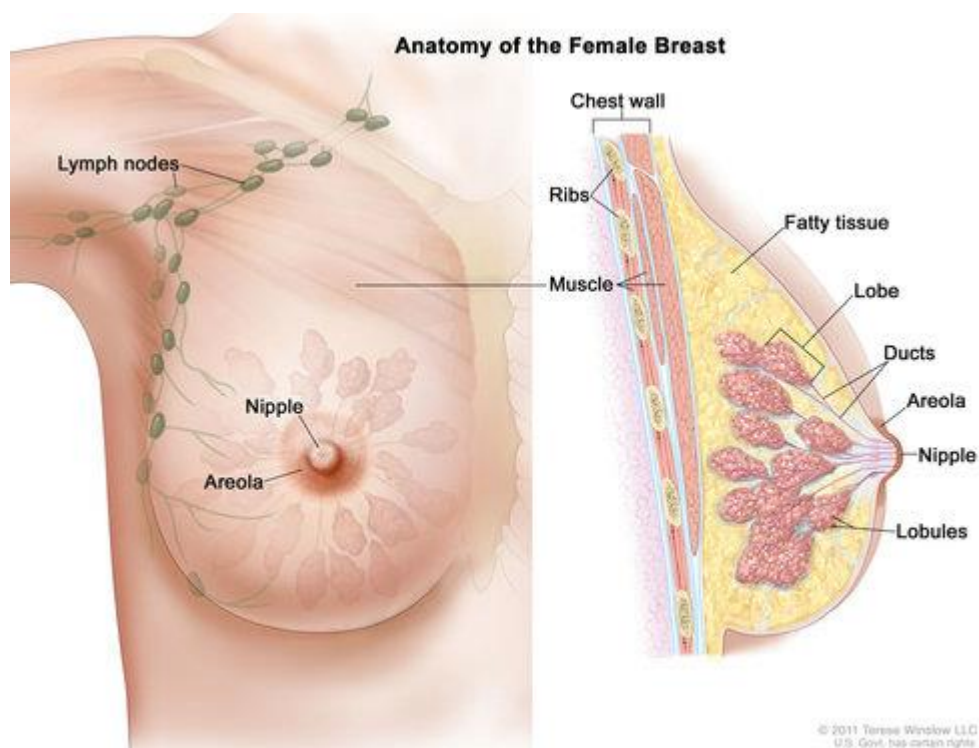
Studije su dosledno pokazale povećan rizik od razvoja karcinoma dojke usled zračenja, čiji je efekat izraženiji kod mlađeg doba žena prilikom izloženosti [9].

- **Fizička aktivnost**

Redovna fizička aktivnost smanjuje za 14% rizik od razvoja karcinoma dojke [13].

1.1.3. Patofiziologija

Karcinom dojke najčešće potiče od epitelnih ćelija koje grade režnjeve (lobularni karcinom) i mlečne kanale (duktalni karcinom) u strukturi dojke. Žlezdani parenhim dojke se sastoji od 15 do 20 lobusa, a kroz svaki lobus prolazi glavni odvodni kanal, koji se proširuje u mlečni sinus i otvara na bradavici (Slika 1). Lobusi se dalje sastoje od 20-40 lobulusa, koji zajedno sa izvodnim kanalićima, čine terminalno-duktalne lobularne jedinice, koji imaju sekretornu funkciju i osnovna su funkcionalna i histopatološka jedinica dojke [14].



Slika 1. Anatomija dojke. Preuzeto sa: <https://www.teresewinslow.com/breast-related> [15].

Karcinom dojke se češće javlja u levoj, nego u desnoj dojci [16]. Najčešće je lokalizovan u gornjem spoljašnjem kvadrantu dojke zbog najveće gustine žlezdanog parenhima i lokalno infiltrira masno i vezivno tkivo [17]. Regionalno se širi u limfne čvorove, dok se udaljene metastaze najčešće javljaju u kostima, plućima, jetri i mozgu [18].

1.1.4. Dijagnostika i skrining

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom i snimanjem, a definitivno potvrđuje biopsijom. Tehnike snimanja obuhvataju mamografiju, ultrazvuk (UZ) i magnetnu rezonancu (MR) [19].

Mamografija je neinvazivna radiološka metoda pregleda dojki, koja se koristi u dijagnostičke i skrining svrhe. Izvodi se pomoću rendgenskog aparata (mamografa) sa posebno konstruisanom rendgenskom cevi koja emituje X zrake niske energije [20]. U Srbiji se od 2013. godine sprovodi mamografsko testiranje u organizovanom skrining programu, koje se ponavlja u dvogodišnjim ciklusima za populaciju žena od 50 do 69 godina, u skladu sa evropskim preporukama [21].

UZ dojke je neinvazivna dijagnostička procedura, koja uz pomoć ultrazvučnih talasa daje podatke o građi dojke. Predstavlja metodu prvog izbora kod mlađih žena i trudnica [22].

MR koristi snažno magnetno polje i radio talase, pomoću kojih stvara veoma precizne slike strukture dojke. Koristi se kao skrining metoda kod žena sa visokim rizikom od karcinoma dojke i kao dopunska dijagnostička metoda za procenu veličine i proširenosti tumora. Upotrebljava se i kod procene zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, kao i za praćenje efekata neoadjuvantne hemioterapije [19].

Rutinske metode perkutane biopsije nepalpabilnih promena, vođene imidžing metodama su: biopsija tankom iglom (eng. Fine needle aspiration - FNA), biopsija širokom iglom (eng. Core needle biopsy - CNB) i vakuum asistirana biopsija (eng. Vacuum assisted biopsy - VAB) [23].

Zbog lokalizacije i lake anatomske dostupnosti dojke, očekivalo bi se da se karcinom dojke po pravilu otkriva u ranoj fazi bolesti, međutim u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) kod 32% pacijentkinja u momentu dijagnoze već su prisutne regionalne ili udaljene metastaze [24]. U Srbiji se kod skoro 50% pacijentkinja karcinom dojke dijagnostikuje u uznapredovaloj fazi [25].

Premanifestna faza razvoja karcinoma dojke traje i do 10 godina što ostavlja dovoljno vremena za sekundarnu prevenciju. Otkrivanje karcinoma dojke u ranoj fazi omogućava lečenje manje invazivnim hirurškim metodama i manjim dozama zračenja i značajno utiče na ishod lečenja, s obzirom da stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosi 99% za lokalnu fazu bolesti, u odnosu na 29% za metastatsku fazu [24].

1.1.5. Klasifikacija

Karcinom dojke se klasifikuje u odnosu na [26]:

- Veličinu tumora
- Stepenu uznapredovalosti bolesti
- Patofiziologiju karcinoma
- Prisustvo molekularnih markera za receptore
- Histološki gradus

A) TNM (eng. Tumor-Node-Methastases) klasifikacija u odnosu na veličinu tumora, broj zahvaćenih limfnih čvorova i prisustvo metastaza je prikazana u Tabeli 1 [26].

Tabela 1. TNM klasifikacija karcinoma dojke [26]

Stadijum 0. Neinvazivni tumor ograničen na dojku (TisN0M0)	
Stadijum I. Tumor je mali i ograničen na tkivo dojke ili postoje dokazi o karcinomu u limfnim čvorovima u dojci	
IA	Tumor nije veći od 20 mm u prečniku i ograničen je na dojku (T1N0M0)
IB	Nema dokaza o primarnom tumoru (T0) ili tumor nije veći od 20 mm u prečniku (T1), ali mikrometastaze (ne veće od 2 mm) su prisutne na ipsilateralnom nivou I/II pazušni limfni čvorovi; limfni čvorovi su pokretni (N1mi); nisu prisutne udaljene metastaze (M0)
Stadijum II. Tumor se nalazi u dojci ili u obližnjim limfnim čvorovima ili oba	
IIA	Nema dokaza o primarnom tumoru (T0) ili tumor nije veći od 20 mm u prečniku (T1); metastaze su prisutne na ipsilateralnom nivou I/II pazušni limfni čvorovi i limfni čvorovi su pokretni (N1); nisu prisutne udaljene metastaze (M0) Tumor je veći od 20 mm ali nije veći od 50 mm u prečniku (T2) i ograničen je na dojku (N0); nisu prisutne udaljene metastaze (M0)
IIB	Tumor je veći od 20 mm ali nije veći od 50 mm u prečniku (T2); metastaze su prisutne na ipsilateralnom nivou I/II pazušni limfni čvorovi i limfni čvorovi su pokretni (N1); nisu prisutne udaljene metastaze (M0) Tumor je veći od 50 mm u prečniku (T3) i ograničen je na dojku (N0); nisu prisutne udaljene metastaze (M0)
Stadijum III. Tumor se proširio iz dojke na limfne čvorove u blizini dojke, na kožu dojki ili na grudni koš	
IIIA	Nema dokaza o primarnom tumoru (T0), tumor nije veći od 20 mm u prečniku (T1), tumor je veći od 20mm ali nije veći od 50 mm u prečniku (T2), tumor je veći od 50 mm u prečniku (T3); metastaze su prisutne na ipsilateralnom nivou I/II pazušni limfni čvorovi i limfni čvorovi su fiksirani ili zadebljani (N2); nisu prisutne udaljene metastaze (M0) Tumor je veći od 50 mm u prečniku (T3); metastaze su prisutne na ipsilateralnom nivou I/II pazušni limfni čvorovi i limfni čvorovi su pokretni (N1); nisu prisutne udaljene metastaze (M0)
IIIB	Tumor (bilo koje veličine) proširio se na zid grudnog koša odnosno kožu (T4); limfni čvorovi nisu zahvaćeni (N0) ili metastaze su prisutne na ipsilateralnom nivou I/II pazušni limfni čvorovi i limfni čvorovi su pokretni (N1) ili su limfni čvorovi fiksirani ili zadebljali (N2); nisu prisutne udaljene metastaze (M0)
IIIC	Tumor bilo kog stadijuma (bilo koji T); metastaze su prisutne na ipsilateralnom nivou III pazušni limfni čvorovi u ipsilateralnim internim limfnim čvorovima) mlečnih žlezdi sa klinički evidentnim nivoom I/II metastaze u pazušnim limfnim čvorovima, ili u ipsilateralnim suprakavikularnim limfnim čvorovima (N2 ili N3); nisu prisutne udaljene metastaze (M0)
Stadijum IV. Tumor se proširio u druge delove organizma (bilo koji T bilo koji N M1)	

B) Karcinom dojke se može klasifikovati prema tome koliko je bolest uznapredovala [26]:

- **Rani karcinom dojke** - tumor se nije proširio van dojke ili pazušnih limfnih čvorova
- **Lokalno uznapredovali karcinom dojke** - tumor se proširio iz dojke u okolno tkivo
- **Metastatski karcinom dojke** - tumor se proširio u druge delove organizma

C) Patohistološka klasifikacija karcinoma dojke [27]:

- **Duktalni invazivni karcinom** je najčešći maligni tumor dojke (70 - 80%), koji infiltriše okolno masno i vezivno tkivo ili kožu.
- **Lobularni invazivni karcinom** čini 5-15% svih malignih tumora dojke i češće se javlja bilateralno, u obe dojke, u odnosu na druge invazivne karcinome.
- **Padžetova bolest** je redak oblik karcinoma dojke (1-4% slučajeva) dojke koji se obično javlja kod postmenopauzalnih žena. Počinje kao tipični intraduktalni karcinom koji zahvata glavne izvodne kanale, odakle se širi na kožu bradavice i areolu [28].
- **Inflamatorni karcinom dojke** je retka (oko 2.5% slučajeva) i vrlo agresivna forma invazivnog karcinoma dojke. Zbog infiltracije dermalnih limfatika tumorskim ćelijama, koža dojke je upalno promenjena i opisuje se kao pomorandžina kora [29].

Retko u dojci mogu nastati i drugi tumori: tubularni, mucinozni, medularni, papilarni, itd. [27].

D) Podtipovi na osnovu prisustva ili odsustva molekularnih markera za receptore estrogena (ER), progesterona (PgR) i HER2 (eng. Human Epidermal Growth Factor) [30]:

- **Luminalni A tip** - ER pozitivan, PgR visok, HER2 negativan
- **Luminalni B tip** - ER pozitivan, PgR nizak, HER2 negativan ili
- ER pozitivan, HER2 pozitivan
- **Preterana HER2 ekspresija** - ER i PgR negativni, HER2 pozitivan
- **Tip nalik bazalnom** - Trostruko negativan karcinom dojke (eng. Triple Negative Breast Cancer - TNBC) - ER, PgR, HER2 negativni

E) Klasifikacija karcinoma dojke prema histološkom gradusu [17]:

- **G1** – dobro diferencirani tumori
- **G2** – umereno diferencirani tumori
- **G3** – slabo diferencirani tumori

1.1.6. Terapija

U lečenju karcinoma dojke primenjuju se hirurške metode, radioterapija i sistemska terapija. Izbor optimalnog algoritma lečenja zavisi od faze bolesti, statusa receptora i veličine tumora, kao i od individualnih karakteristika i opšteg zdravstvenog stanja pacijenta [19].

1.1.6.1. Hirurške metode

- **Poštedna hirurgija dojke**

Standardna poštedna operacija karcinoma dojke podrazumeva kompletnu hiruršku resekciju primarnog tumora sa histološki negativnim marginama, što je od presudnog značaja za smanjenje stope lokalnih recidiva. Zavisno od količine zdravog tkiva koje se odstranjuje sa primarnim tumorom, operacija se izvodi kao: tumorektomija, segmentektomija ili kvadrantektomija [31].

- **Radikalna hirurgija dojke**

Radikalna mastektomija, tehnika potpunog uklanjanja dojke, aksilarnih limfnih čvorova i grudnih mišića, koju je razvio Halsted u 19. veku, kasnije je modifikovana tehnikom poštede velikog i malog grudnog mišića. Danas se najčešće primenjuju tehnike koje štede bradavicu i kožu dojke [32]. Rekonstruktivna hirurgija dojke se sprovodi ugradnjom implanta ili autolognog tkiva i može da se uradi u istom aktu sa mastektomijom (primarna rekonstrukcija) ili nakon završetka adjuvantnog lečenja (sekundarna rekonstrukcija) [33].

1.1.6.2. Radioterapija

Radioterapija se koristi kao neoadjuvantna, adjuvantna ili palijativna terapija, uz pomoć linearnog akceleratora, koji proizvodi jonizujuće zračenje visoke energije. U lečenju karcinoma dojke radioterapija se primenjuje transkutano ili intraoperativno, a svoje mesto ima u lečenju svih stadijuma bolesti, počev od ranog karcinoma (nakon poštedne operacije ili mastektomije), preko lokalno uznapredovalih tumora, pa sve do metastatske bolesti. Može da se izvodi kao parcijalna radioterapija ili radioterapija cele dojke [34].

1.1.6.3. Sistemska terapija

U zavisnosti od tipa i stadijuma bolesti u kojoj se pacijentkinja nalazi, u lečenju karcinoma dojke se koriste različite vrste sistemske terapije, primenjene adjuvantno ili neoadjuvantno [35]:

- Hemioterapija
- Hormonska terapija
- Ciljana terapija

A) Hemioterapija

Hemioterapija ima svoje mesto u terapiji svih stadijuma i tipova karcinoma dojke. Posebno je značajna u terapiji trostruko negativnog karcinoma dojke, koji nije osetljiv na hormonsku i biološku terapiju. Najčešće se primenjuju protokoli sa antraciklinima (doksorubicin i epirubicin) i taksanima (paklitaksel i docetaksel), tokom 4 do 8 ciklusa, u trajanju od 12 do 24 nedelje. Neantraciklinski režimi (npr. docetaksel i ciklofosfamid) mogu se koristiti kod pacijentkinja koje nisu pogodne za lečenje antraciklinima. Standardni raspored davanja hemioterapije je na svake 3 nedelje, međutim kod pacijentkinja sa visoko proliferativnim tumorima terapija se može davati i na svake 2 nedelje [35]. Kod uznapredovalog karcinoma dojke najčešće se koriste režimi sa kapecitabinom, vinorelbinom ili eribulinom, kao i preparati na bazi platine [36].

B) Hormonska terapija

Estrogen ima stimulatívni efekat na razvoj karcinoma dojke, pa se hormonska terapija primenjuje u lečenju oko 70% karcinoma dojke koji su osetljivi na delovanje ovog hormona. U zavisnosti od menopauzalnog statusa žene, u terapiji se najčešće koriste:

- antagonisti estrogenskih receptora (tamoksifen, fulvestrant)
- inhibitori aromataze (letrozol, anastrozol, eksemestan)

Supresija funkcije jajnika se koristi u lečenju hormon-receptor pozitivnih (HR+) karcinoma dojke kod premenopauzalnih žena, čime se smanjuje stvaranje estrogena u organizmu. Supresija se postiže hirurškim odstranjivanjem jajnika ili medikamentozno, pomoću LHRH agonista (goserelin, triptorelin, leuprorelin) [37].

C) Ciljana terapija

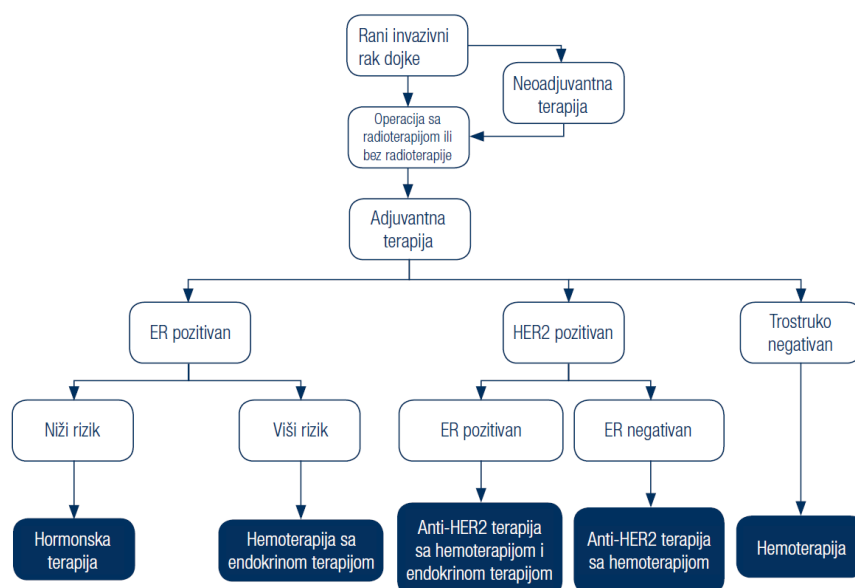
Kod 15-20% slučajeva karcinoma dojke javlja se povišena ekspresija HER2 proteina, pa se u terapiji koristi ciljana terapija monoklonskim antitelima (trastuzumab, pertuzumab), koji se vezuju za ovaj protein. U terapiji HER2+ karcinoma dojke se koristi i lapatinib [38].

Antitelo-lek konjugati (ADC) su novija generacija lekova, u kojima je monoklonsko antitelo konjugovano sa hemioterapijskim lekom i primenjuju se kao druga ili treća linija u terapiji karcinoma dojke (trastuzumab emtanzin, trastuzumab derukstekan, sacituzumab govitekan) [39].

Palbociklib, ribociklib i abemaciklib pripadaju grupi CDK 4/6 inhibitora i smanjuju proliferaciju tumorskih ćelija kod HR+ karcinoma dojke. U drugoj liniji se može upotrebiti i everolimus, inhibitor mTOR, u kombinaciji sa hormonskom terapijom [40].

U ciljanoj terapiji žena sa BRCA mutacijama, koriste se PARP inhibitori (olaparib), koji onemogućavaju popravku DNK lanaca u tumorskim ćelijama [41]. Alpelisib se koristi u terapiji pacijentkinja sa HR+, HER2 negativnim karcinomom dojke, kod kojih postoje PIK3CA genske mutacije [42].

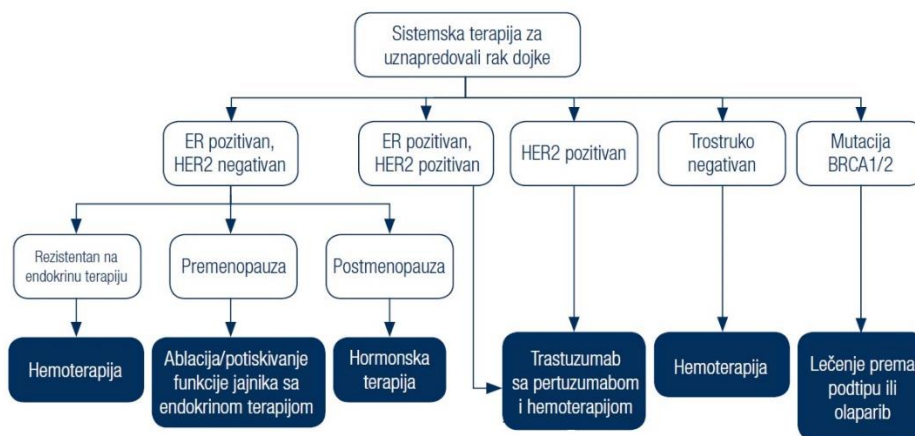
Na Slici 2 je shematski prikazana sistemska terapija ranog invazivnog karcinoma dojke [26].



Slika 2. Shematski prikaz terapije ranog invazivnog karcinoma dojke. Preuzeto sa:

<https://www.esmo.org/content/download/50502/936910/1/SR-Karcinom-Dojke-Vodic-za-Pacijente.pdf> [26].

Na Slici 3 je shematski prikazana sistemska terapija uznapredovalog karcinoma dojke [26].



Slika 3. Shematski prikaz sistemske terapije uznapredovalog karcinoma dojke. Preuzeto sa:

<https://www.esmo.org/content/download/50502/936910/1/SR-Karcinom-Dojke-Vodic-za-Pacijente.pdf> [26].

1.2. Zdravstvena ekonomija

Zdravstvena ekonomija je naučna disciplina i sastavni deo savremenog menadžmenta u sistemu zdravstvene zaštite, koja se bavi kliničkim, humanističkim i ekonomskim aspektima zdravstvenih procedura u prevenciji, dijagnozi i tretmanu bolesti. Zadatak ove naučne discipline je da proceni ukupnu vrednost zdravstvenih usluga i programa i da obezbedi finansijsku stabilnost zdravstvenog sistema, uz očuvanje visokog stepena kvaliteta zdravstvene zaštite. Kako bi se to postiglo, neophodno je što preciznije identifikovati sve farmakoekonomske elemente, a zatim odabrati najpogodniju metodu za izradu evaluacije [3].

Farmakoekonomske evaluacije se primenjuju u okviru različitih inicijativa [43]:

- Prilikom donošenja odluke Vlade o primeni sofisticiranih zdravstvenih tehnologija i odabiru najefikasnijeg programa među ponuđenim alternativama.
- Na nivou kliničke prakse pomažu u izboru najoptimalnije terapije i smernicama za lečenje određene bolesti u okviru dostupnih resursa.
- Neizostavni su deo dokumentacije koja se prilaže fondu za zdravstveno osiguranje, prilikom podnošenja zahteva za ulazak leka na pozitivnu listu i određivanja visine participacije od strane pacijenata.
- Značajnu ulogu imaju u okviru poslovanja farmaceutske industrije, prilikom istraživanja i razvoja novih lekova, donošenja odluka o ulasku leka na određeno tržište, kao i formiranja cene lekova.

Osnovni elementi farmakoekonomske evaluacije su [43]:

- **perspektiva posmatranja**
 - **troškovi**
 - **ishodi**
-

1.2.1. Perspektiva posmatranja

Način sprovođenja farmakoeкономskih evaluacija u velikoj meri zavisi od izbora perspektive posmatranja [44]:

- **Pacijent**

Ova perspektiva obuhvata sve troškove koje snosi pacijent, kao krajnji korisnik zdravstvenih usluga: participaciju za lekove i procedure koje nisu pokrивene osiguranjem, troškove transporta i vanbolničke nege, kao i indirektnе troškove zbog gubitka produktivnosti.

- **Davaoci usluga**

Troškovi iz perspektive davaoca usluga predstavljaju troškove osoblja, lekova, potrošnog materijala, opreme i druge troškove ustanova, nastale tokom pružanja zdravstvenih usluga pacijentima.

- **Kupac usluga**

Troškovi iz ove perspektive se odnose na zdravstvene programe, koje kupci usluga (državni zdravstveni fondovi, privatne osiguravajuće kompanije) ugovaraju sa davaocima usluga i finansiraju za svoje korisnike.

- **Društvo**

Društvena perspektiva je najšira perspektiva posmatranja. Obuhvata direktne i indirektnе troškove svih učesnika u zdravstvenom sistemu, zbog čega predstavlja preferiran izbor u farmakoeкономskim evaluacijama.

1.2.2. Troškovi

Troškovi u zdravstvenoj ekonomiji se odnose na resurse koji su upotrebljeni tokom pružanja usluga zdravstvene zaštite i mogu se podeliti na [45]:

- **Direktni medicinski troškovi**

Odnose se na sve troškove zdravstvenih usluga (skrining, bolničko i ambulantno lečenje itd.) i proizvoda koji se koriste u prevenciji, detektovanju i tretmanu bolesti.

Mogu se podeliti na fiksne i varijabilne troškove. Fiksni troškovi se često ne uključuju u farmakoekonomske analize, jer se ne menjaju sa obimom aktivnosti (zakup prostora, komunalne usluge, amortizacija opreme itd.). Varijabilni troškovi se menjaju sa promenama u obimu aktivnosti (lekovi, bolesnički dani, operacije, dijagnostičke procedure itd.).

Za analizu i poređenje bolničkih troškova, često se koriste dijagnostički srodne grupe (DSG), koje predstavljaju metodu klasifikacije bolnički lečenih pacijenata u grupe koje imaju slične kliničke specifičnosti i zahtevaju sličnu potrošnju bolničkih resursa. Klasifikacija po sistemu DSG daje mogućnost poređenja obima troškova uzimajući u obzir broj i složenost slučajeva. Neophodno je pravilno definisati osnovni uzrok hospitalizacije (OUH) i prateće dijagnoze, koje se odnose na komplikacije i komorbiditete. OUH se odnosi na glavni razlog zbog koga je pacijent primljen na bolničko lečenje, a prateće dijagnoze na stanja koja su prouzrokovala potrebu za dodatnom dijagnostikom, terapijom ili dužom hospitalizacijom bolesnika. U cilju efikasnijeg lečenja i bolje raspodele sredstava među ustanovama, trenutno se u svetu sistemi DSG primenjuju u preko 30 zemalja, među kojima je i Srbija od 2018. godine [46].

- **Direktni nemedicinski troškovi**

Predstavljaju troškove koji direktno nastaju zbog posmatrane bolesti, ali se odnose na nemedicinske usluge u koje spadaju: transport bolesnika, neformalna nega, smeštaj porodice, čuvanje dece itd.

- **Indirektni troškovi**

Odnose se na troškove smanjene produktivnosti, tj. troškove morbiditeta i mortaliteta. Troškovi morbiditeta obuhvataju troškove privremenog ili trajnog odsustva sa posla, dok troškovi mortaliteta predstavljaju godine koje su izgubljene usled prevremene smrti.

Za procenu indirektnih troškova koriste se dva metoda [47]:

1. Metod humanog kapitala (eng. Human Capital Method - HCM) procenjuje gubitak produktivnosti, kao vrednost svih budućih prihoda, koje bi određena osoba ostvarila na poslu da je ostala zdrava do kraja svog radnog veka.

2. Metod troškova zamene (eng. Friction Cost Method - FCM) procenjuje gubitak produktivnosti nastao samo tokom perioda potrebnog da se primi i obučni novi radnik. Ova metoda polazi od pretpostavke da bolest ili prevremena smrt pojedinca, neće uticati na ukupnu produktivnost nakon pronalaska zamene.

- **Nematerijalni troškovi**

Odnose se na bol i patnju uzrokovanu bolešću i njenim tretmanom i veoma teško se monetarno iskazuju.

- **Oportunitetni troškovi**

Predstavljaju troškove koji proizilaze iz propuštenih prilika da se ostvari potencijalna ekonomska korist, da su resursi iskorišćeni na efikasniji način.

- **Inkrementalni troškovi**

Odnose se na dodatne troškove koji su potrebni da bi se kod pacijenta postigao dodatni efekat u poređenju sa alternativnim medicinskim tretmanom.

U Tabeli 2 je prikazana kategorizacija troškova koji se koriste u farmakoekonomskim evaluacijama [43].

Tabela 2. Kategorizacija troškova u farmakoekonomskim evaluacijama [43]

Kategorija	Troškovi
Direktni medicinski troškovi	Fiksni: uprava, renta, komunalne usluge, itd. Varijabilni: hospitalizacija, laboratorija, dijagnostika, lekovi, medicinski materijal, zdravstveni radnici, kućne posete itd.
Direktni nemedicinski troškovi	Transport i ishrana pacijenta, smeštaj porodice, održavanje kuće pacijenta, čuvanje dece pacijenta itd.
Indirektni troškovi	Izgubljeni prihodi zbog odsustva sa posla (usled morbiditeta) Izgubljeni prihodi zbog prevremene smrti (usled mortaliteta)
Nematerijalni troškovi	Bol, tuga, patnja, neprijatnost, neudobnost, depresija itd.
Oportunitetni troškovi	Izgubljene mogućnosti, propušteni prihodi itd.
Inkrementalni troškovi	Razlika u troškovima za alternativne medicinske tretmane

Diskontovanje troškova

Diskontovanje troškova predstavlja metod koji se koristi za korigovanje budućih troškova na njihovu trenutnu tržišnu vrednost. Najčešće se koristi eksponencijalni model sa diskontnim stopama od 3% ili 5% [48].

$$C = \frac{Cn}{(1+r)^n}$$

C - diskontovan trošak

r - diskontna stopa

n - broj godina

Cn - budući trošak kroz n godina

1.2.3. Ishodi

Ishodi predstavljaju posledice medicinskih tretmana i podjednako se moraju uzeti u obzir, kao i troškovi lečenja.

Svi ishodi se mogu posmatrati na sledećim nivoima [43]:

- **U odnosu na prirodu:**

- 1) Ekonomski ishodi, koji su iskazani u novčanim jedinicama;
- 2) Klinički ishodi, koji se odnose na medicinske parametre koji nastaju kao posledice tretmana;
- 3) Humanistički ishodi, koji se odnose na kvalitet života, zadovoljstvo i funkcionalnost pacijenta.

- **U odnosu na krajnji rezultat:**

- 1) Pozitivni ishodi, koji se odnose na pozitivne rezultate lečenja, npr. duže preživljavanje, veći broj godina kvalitetnog života, itd.;
- 2) Negativni ishodi, koji predstavljaju negativne efekte lečenja, npr. neželjene reakcije na lek, smrtni ishod itd.

- **U odnosu na vreme pojavljivanja:**

- 1) Prelazni ishodi, koji se odnose na tranzitorne stavke na putu do krajnjih ishoda, npr. vrednost ejakcione frakcije leve komore;
- 2) Krajnji ishodi, koji predstavljaju definisane završne tačke posmatranja, npr. ukupno preživljavanje.

1.2.4. Metode farmakoeekonomskih evaluacija

U odnosu na to da li su sagledani i troškovi i efekti, farmakoeekonomske evaluacije se dele na [49]:

1.2.4.1. Parcijalne farmakoeekonomske evaluacije

Parcijalne farmakoeekonomske evaluacije analiziraju samo jednu komponentu i kao rezultat opisuju samo troškove ili samo ishode. Obuhvataju sledeće metode:

- Analiza troškova bolesti (eng. Cost of Illness - COI)
- Analiza uticaja na budžet (eng. Budget Impact Analysis - BIA)

Analiza troškova bolesti (COI)

Analiza troškova bolesti predstavlja metod farmakoeekonomske evaluacije, koji se koristi da proceni ukupni ekonomski uticaj neke bolesti ili zdravstvenog stanja na određenu populaciju. Može da se sprovodi u okviru jedne zemlje, ili da upoređuje troškove između više zemalja i regiona [3].

Za izvođenje analize koriste se dva metoda procene, zasnovana na prevalenciji ili incidenciji bolesti. Češće se upotrebljava pristup zasnovan na prevalenciji, koji daje procenu ukupnih godišnjih troškova vezanih za neku bolest. Analiza troškova bolesti može da se sprovede kao prospektivna i/ili retrospektivna studija, u zavisnosti od načina prikupljanja podataka i postavke studije. Ova analiza najčešće posmatra troškove iz društvene perspektive, pa sagledava sve troškove koji se odnose na određenu bolest, kao i relativan odnos direktnih i indirektnih troškova.

Metoda se ne upotrebljava za poređenje efikasnosti alternativnih tretmana, ali zato pruža pouzdane podatke o troškovima društva za lečenje određene bolesti, što predstavlja osnov za definisanje smernica lečenja u različitim stadijumima bolesti i razmatranje strategije alociranja sredstava na programe za prevenciju i rano otkrivanje bolesti [50].

Analiza uticaja na budžet (BIA)

Analiza uticaja na budžet se koristi za procenu finansijskih posledica usvajanja novih zdravstvenih intervencija ili tehnologija unutar specifičnog zdravstvenog sistema. BIA upoređuje troškove i uštede povezane sa novom intervencijom, sa troškovima i uštedama povezanim sa standardnom negom ili alternativnim intervencijama. Glavni cilj analize je da se utvrdi da li su troškovi povezani sa novom intervencijom prihvatljivi unutar zdravstvenog sistema, te da pruži informacije donosiocima odluka o raspodeli ograničenih zdravstvenih resursa. BIA se najčešće sprovodi iz perspektive kupaca usluga u zdravstvu i procenjuje finansijski uticaj usvajanja nove intervencije u definisanom vremenskom periodu, obično od 1 do 5 godina [51].

BIA se koristi za procenu finansijskog uticaja nove zdravstvene intervencije na mikro ili makro nivou. Na mikro nivou, BIA se primenjuje na pojedinačne zdravstvene intervencije ili tehnologije, kao što su novi lekovi, medicinski uređaji ili hirurške procedure. Na makro nivou, BIA se primenjuje na šire zdravstvene politike ili programe, kao što su nacionalni programi za prevenciju ili lečenje bolesti. Analiza uticaja na budžet je neizostavni deo sveobuhvatne ekonomske procene intervencija zdravstvene zaštite i komplementarna je sa drugim metodama farmakoekonomske evaluacije. Sve češće ih zahtevaju nadležni fondovi u sklopu podnošenja zahteva za ulazak na pozitivnu listu lekova [52].

1.2.4.2. Potpune farmakoekonomske evaluacije

Potpune farmakoekonomske evaluacije analiziraju obe komponente i opisuju troškove i ishode više alternativa u različitim jedinicama (Tabela 3). Obuhvataju sledeće metode [53]:

- Analiza minimizacije troškova (eng. Cost-Minimization Analysis - CMA)
- Analiza odnosa troškova i dobiti (eng. Cost-Benefit Analysis - CBA)
- Analiza odnosa troškova i efektivnosti (eng. Cost-Effectiveness Analysis - CEA)
- Analiza odnosa troškova i korisnosti (eng. Cost-Utility Analysis - CUA)

Tabela 3. Vrste potpunih farmakoeкономskih evaluacija [53]

Tip evaluacije	Merenje/vrednovanje troškova	Merenje/vrednovanje efekata
Analiza minimizacije troškova (CMA)	Monetarne jedinice	Pretpostavlja se da su efekti podjednaki
Analiza odnosa troškova i dobiti (CBA)	Monetarne jedinice	Monetarne jedinice
Analiza odnosa troškova i efektivnosti (CEA)	Monetarne jedinice	Naturalne jedinice (broj dobijenih godina života)
Analiza odnosa troškova i korisnosti (CEA)	Monetarne jedinice	Godine života korigovane u odnosu na kvalitet (QALY)

1.2.4.3. Analiza osetljivosti

S obzirom da se prikupljeni podaci često zasnivaju na određenim procenama, postavlja se pitanje da li su one tačne i koliko je farmakoeкономska evaluacija validna. Analiza osetljivosti se koristi za procenu stabilnosti i pouzdanosti rezultata [53].

Postupak analize osetljivosti obuhvata promenu jednog ili više faktora u evaluaciji i procenu kako će te promene uticati na konačne rezultate. Neki od faktora koji se često uzimaju u obzir pri analizi osetljivosti u farmakoeкономskim evaluacijama su:

- Cena lekova
- Efikasnost terapije
- Izbor perspektive
- Diskontna stopa

Najjednostavniji oblik analize osetljivosti je jednosmerna analiza osetljivosti (samo jedan parametar se menja). Nasuprot tome, u dvosmernoj analizi variraju i troškovi i ishodi [43].

1.3. Kvalitet života povezan sa zdravljem

Kvalitet života povezan sa zdravljem (eng. Health-related quality of life - HRQoL) je termin razvijen da objasni i organizuje metode koje se bave procenom zdravstvenog stanja, stavova, vrednosti i spoznajnog stepena zadovoljstva i opšte dobrobiti u odnosu na specifične zdravstvene uslove ili na život kao celinu iz perspektive pojedinca [54].

Za procenu kvaliteta života koriste se generički upitnici i specifični upitnici za karcinom dojke. Prednost generičkih upitnika u farmakoekonomskim evaluacijama proizilazi iz praktičnije primene u poređenju kvaliteta života u različitim stanjima i stadijumima bolesti [55]. Upitnici koji se najčešće koriste u proceni kvaliteta života kod pacijenata obolelih od karcinoma dojke su:

- 1) **EQ-5D-3L** upitnik je standardizovani generički instrument za procenu HRQoL, koji pacijenti sami popunjavaju i opisuju svoje zdravstveno stanje. Upitnik je validiran za upotrebu i kod onkoloških pacijenata i sastoji se iz dva dela [56]:
 - Prvi deo je deskriptivni sistem od pet dimenzija vezanih za kvalitet života
 - Drugi deo je vizuelno-analoga skala (VAS)
- 2) **SF-36** (eng. Short Form Health Survey) je standardizovan generički upitnik za procenu kvaliteta života, koji se sastoji iz osam modula sa 36 pitanja u okviru fizičke i mentalne dimenzije [57].
- 3) **EORTC** (eng. European Organization for Research and Treatment) QLQ-C30 je validiran upitnik za merenje fizičkih, mentalnih i socijalnih dimenzija kvaliteta života obolelih od karcinoma, sa modulatomnim dodatkom za karcinom dojke QLQ-BR23 [58].
- 4) **FACT-B** (eng. Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast) je specifičan upitnik za merenje kvaliteta života obolelih od karcinoma dojke, koji se sastoji iz 5 modula i 37 pitanja [59].

1.4. Pregled literature

U mnogim zemljama Evrope i sveta su rađene sveobuhvatne studije o kvalitetu života i upotrebi resursa vezanih za karcinom dojke, dok su u Srbiji takve studije malobrojne i do danas ne postoje kompletni podaci o zdravstvenoj ekonomiji karcinoma dojke. Pregled literature prethodnih istraživanja vezanih za troškove i kvalitet života obolelih od karcinoma dojke, daje uvid u razvoj zdravstveno-ekonomskih studija u ovoj oblasti. Relevantne studije su pronađene pretraživanjem PubMed baze podataka.

1.4.1. Direktni i indirektni troškovi karcinoma dojke

Pregled literature na temu direktnih i indirektnih troškova karcinoma dojke objavljenih u periodu od 2005. do 2023. godine, prikazan je u Tabeli 4.

Ukupni troškovi karcinoma dojke u 27 zemalja Evropske unije u 2009. godini, procenjeni su na 15 milijardi evra (0,15% BDP-a). Najviši troškovi po glavi stanovnika su procenjeni u Nemačkoj i Luksemburgu, a najniži u Bugarskoj i Litvaniji. Lekovi i bolnička nega su činili najveći deo direktnih troškova. Indirektni troškovi su procenjeni na 34% od ukupnih troškova, koristeći FCM pristup [1]. Autori studije u Švedskoj su procenili ukupne troškovi karcinoma dojke u 2002. godini na više od 300 miliona evra (0,11% BDP-a), od čega su indirektni troškovi činili 70% ukupnih troškova. Troškovi mortaliteta su imali najveći udeo u indirektnim troškovima, a troškovi hospitalizacije u direktnim troškovima [60]. Slični rezultati su dobijeni i u Rusiji, gde su ukupni troškovi karcinoma dojke u 2014. godini procenjeni na 1,3 milijarde evra (0,11% BDP-a), a indirektni troškovi su imali udeo od 63% u ukupnim troškovima [61]. Ukupni troškovi karcinoma dojke u Holandiji u 2014. godini su takođe procenjeni na 1,3 milijarde evra (0,14% BDP-a), s tim što su 60% troškova činili direktni, a 40% indirektni troškovi. Najveći deo direktnih troškova su činili troškovi hospitalizacije (78%) [62].

Autori studija sprovedenih u Italiji i Francuskoj su procenili troškove karcinoma dojke iz perspektive kupaca usluga. U Italiji su troškovi karcinoma dojke porasli za 5% u periodu od 2009. do 2015. godine i procenjeni su na 509 miliona evra u 2015. godini, dok su troškovi u Francuskoj porasli za 20% u petogodišnjem periodu i procenjeni su na 3,5 milijardi evra (0,13% BDP-a) u 2019. godini [63,64].

Indirektni troškovi su analizirani u studijama u Španiji i Poljskoj. Oliva et al. [65] su poredili indirektno troškove karcinoma dojke za 2003. godinu u Španiji, koristeći HCM i FCM pristup, pri čemu su HCM troškovi bili značajno veći i iznosili su 288 miliona evra. Indirektni troškovi karcinoma dojke u Poljskoj su porasli sa 583 miliona evra u 2010. godini na 699 miliona evra u 2014. godini (0,17% BDP-a). Gubici koji se mogu pripisati invaliditetu (31%) i prevremenoj smrtnosti (25%) činili su najveći deo ukupnih troškova. U ovoj studiji uključeni su i troškovi odsustva i smanjene radne sposobnosti davalaca nege [66].

Nedavna studija koja je obuhvatila 9 država centralne i istočne Evrope, uključujući i Srbiju, procenila je indirektno troškove karcinoma dojke zbog prevremene smrti u 2019. godini na 259 miliona evra, dok su ovi troškovi u Srbiji iznosili skoro 18 miliona evra [67].

Direktni medicinski troškovi karcinoma dojke u SAD u 2010. godini su procenjeni na 16,5 milijardi dolara (0,11% BDP-a) i bili su na prvom mestu sa 13,2% učešća u odnosu na ukupne troškove za sve karcinome [68]. Ukupni troškovi karcinoma dojke za saveznu državu SAD, Kaliforniju, u 2001. godini su procenjeni na 1,4 milijardu dolara, od čega su indirektni troškovi činili 80% ukupnih troškova, iako su se odnosili samo na troškove prevremene smrti [69].

Ukupni troškovi karcinoma dojke u Iranu u 2010. godini su procenjeni na 947 miliona dolara (0,19% BDP-a). Indirektni troškovi su činili 77% ukupnih troškova, iako nisu obuhvatili troškove morbiditeta, već samo troškove prevremene smrti [70]. Sličan iznos ukupnih troškova karcinoma dojke (940 miliona dolara) iste godine je procenjen i u Južnoj Koreji (0,09% BDP-a). Najveći udeo u indirektnim troškovima su imali troškovi mortaliteta (324 miliona dolara), a indirektni troškovi su činili 50% ukupnih troškova [71]. U Japanu u 2011. godini, troškovi karcinoma dojke su procenjeni na 7 milijardi dolara (0,11% BDP-a), dok su indirektni troškovi procenjeni na 76% ukupnih troškova [72].

Tabela 4. Pregled literature direktnih i indirektnih troškova karcinoma dojke

Publikacija	Zemlja	Perspektiva	Metod merenja indirektnih troškova	Posmatrana godina	Ukupni troškovi (milioni evra)	Direktni troškovi (milioni evra)	Indirektni troškovi (milioni evra)	Učešće indirektnih troškova	% BDP
Max et al, 2009 [69]	Kalifornija, SAD	društvena	HCM	2001	1587	311	1277	80%	0,08%
Lidgren et al, 2007 [60]	Švedska	društvena	HCM	2002	319	95	224	70%	0,11%
Oliva et al, 2005 [65]	Španija	društvena	HCM	2003	289		289		0,03%
Luengo-Fernandez et al, 2013 [1]	27 zemalja EU	društvena	FCM	2009	15000	6730	5040	34%	0,15%
Mariotto et al, 2011 [68]	SAD	kupac		2010	12400	12400			0,11%
Daroudi et al, 2015 [70]	Iran	društvena	HCM	2010	712	132	548	77%	0,19%
Kim et al, 2015 [71]	Južna Koreja	društvena	HCM	2010	707	357	350	50%	0,09%
Matsumoto et al, 2015 [72]	Japan	društvena	HCM	2011	5014	1196	3819	76%	0,11%
Ignatyeva et al, 2017 [61]	Rusija	društvena	HCM	2014	1314	482	832	63%	0,06%
Lyszczarz and Nojszewska, 2017 [66]	Poljska	društvena	HCM	2014	700		700		0,17%
Vondeling et al, 2018 [62]	Holandija	društvena	HCM	2014	1271	768	503	40%	0,14%
Mennini et al, 2021 [63]	Italija	kupac		2015	509				0,03%
Rachas et al, 2022 [64]	Francuska	kupac		2019	3500				0,13%
Bencina et al, 2023 [67]	9 zemalja CEE	društvena	HCM	2019	259		259		0,02%

Svi iznosi u dolarima su preračunati na evre, na osnovu prosečnog kursa EUR/USD za posmatranu godinu [73]

Procenat učešća troškova u BDP-u je izračunat na osnovu podataka Svetske banke za svaku zemlju u posmatranoj godini [74]

1.4.2. Troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke

Pregledom literature na temu troškova u različitim stadijumima karcinoma dojke, pronađeno je 7 naučnih radova objavljenih u periodu od 2007. do 2023. godine.

Studija sprovedena u Švedskoj je pokazala da postoje značajne razlike među troškovima u različitim fazama karcinoma dojke. Najviši troškovi su bili u metastatskoj fazi i u prvoj godini nakon uspostavljanja dijagnoze ili rekurentne bolesti. Za pacijente mlađe od 65 godina indirektni troškovi su činili više od 50% ukupnih troškova [75]. Slični rezultati dobijeni su u studiji sprovedenoj 2023. godine u Nemačkoj, koji su pokazali da se troškovi karcinoma dojke povećavaju u uznapredovalim stadijumima bolesti i da su najveći u metastatskoj fazi. Takođe, procenjeno je da su troškovi lečenja u terminalnom stadijumu i inicijalnoj fazi tokom prvih 11 meseci, mnogo viši u odnosu na intermedijarnu fazu bolesti [76].

Mariotto et al. [68] su uporedili direktne troškove u različitim fazama karcinoma dojke u SAD i zaključili da su troškovi najveći tokom poslednje godine života i tokom prve godine od uspostavljanja dijagnoze karcinoma dojke. U studiji sprovedenoj takođe u SAD, Grady et al. [77] su procenili desetogodišnje troškove lečenja karcinoma dojke. Najviši troškovi su bili u metastatskoj fazi bolesti i tokom prve godine nakon uspostavljanja dijagnoze. Tokom svih deset godina praćenja, troškovi su bili veći u odnosu na troškove opšte populacije.

Autori studije sprovedene u Saudijskoj Arabiji, zaključili su da su troškovi karcinoma dojke najviši u metastatskoj fazi i da se povećavaju sa progresijom bolesti [78]. Slične zaključke dala je i studija na Novom Zelandu iz 2022. godine, koja je analizirala troškove obolelih od karcinoma dojke u periodu od 2010. do 2018. godine i rezultati su pokazali da su troškovi u stadijumu IV bolesti skoro duplo veći u odnosu na stadijum I karcinoma dojke [79].

U preglednom članku iz 2018. godine, koji je obuhvatio studije sprovedene u zemaljama sa visokim, srednjim i niskim BDP, urađen je sistematski pregled radi upoređivanja troškova lečenja u različitim fazama karcinoma dojke (Tabela 5). Zaključeno je da se troškovi lečenja karcinoma dojke povećavaju sa progresijom stadijuma bolesti, pri čemu su troškovi lečenja metastatskog karcinoma dojke bili za 165% veći od troškova lečenja lokalnog karcinoma dojke [80].

Tabela 5. Pregled literature u vezi troškova u različitim stadijumima karcinoma dojke [80]

Publikacija	Zemlja	Uzorak	Posmatrani period	Horizont troškova	Troškovi po fazi karcinoma dojke (USD 2015)				
					0	I	II	III	IV
Allaire et al, 2017	SAD	4,082	2003-2010	1 godina	-	54,664	102,528	-	127,444
Capri et al, 2017	Italija	12,580	2007-2011	2 godine	-	12,187	14,541	15,108	17,339
Harfouche et al, 2017	Portugal	807	2014	2 godine	6,564	10,380	16,667	20,257	24,758
Blumen et al, 2016	SAD	8,360	2010	2 godine	81,181	109,582	-	180,001	206,207
Mittmann et al, 2014	Kanada	39,655	2005-2009	2 godine	-	25,969	40,676	56,703	57,794
Li et al, 2013	Kina	316	2009-2010	5 godina	10,296	32,884	41,632	44,595	44,766
Hoang Lan et al, 2013	Vijetnam	160	2001-2006	5 godina	-	654	1,038	939	694
Laas E et al, 2012	Francuska	62	2010	Nepoznato	-	14,817	13,553	-	-
Farley et al, 2015	SAD	274	2008-2010	Nepoznato	-	27,288	49,680	78,670	-
Davari et al, 2013	Iran	467	2005-2010	Nepoznato	-	12,838	13,734	20,035	23,643
Meneses-Garcia et al, 2012	Meksiko	633	2004	Nepoznato	-	8,146	9,819	12,586	12,988
Liao et al, 2017	Kina	2,746	2012-2014	Nepoznato	-	6,706	6,794	8,556	12,840

1.4.3. Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim stadijumima karcinoma dojke

Pregledom literature na temu kvaliteta života u različitim stadijumima karcinoma dojke, pronađeno je 7 naučnih radova objavljenih u periodu od 2007. do 2021. godine.

Istraživanjem sprovedenim u Švedskoj 2005. godine, procenjen je kvalitet života u različitim fazama karcinoma dojke, na uzorku od 361 pacijentkinje, koristeći TTO (eng. Time Trade-Off) pitanje i EQ-5D-3L upitnik. Studija je pokazala da je kvalitet života najviše narušen kod pacijentkinja u metastatskoj fazi bolesti, a najveći uzročnici su bili bol i anksioznost [81]. Slični rezultati dobijeni su u litvanskoj studiji iz 2010. godine, koja je ispitivala kvalitet života 284 obolelih od karcinoma dojke. Naime, rezultati ove studije su ukazali da je kvalitet života značajno više narušen kod uznapredovale faze bolesti, u pogledu fizičkog, kognitivnog i socijalnog statusa pacijentkinja [82]. Studija sprovedena u Velikoj Britaniji, koja je analizirala uzorak od 299 pacijentkinja sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke u 2016. i 2017. godini, takođe je pokazala da metastatska faza bolesti ima najveći negativan uticaj na produktivnost i kvalitet života povezan sa zdravljem [83].

Pregledni članak iz 2021. godine, obuhvatio je 75 radova na temu kvaliteta života pacijentkinja obolelih od karcinoma dojke u Latinskoj Americi i Karibima. Zaključak je bio da je kvalitet života najviše narušen u metastatskoj fazi i tokom aktivnog lečenja bolesti, koji je podrazumevao hemioterapiju, radioterapiju ili hiruršku intervenciju u prethodnih 6 meseci [84]. Medina et al. [85] su analizirali povezanost kvaliteta života i kliničkog stadijuma karcinoma dojke u studiji koja je obuhvatila 302 pacijentkinje u 2016. godini u Brazilu. Došli su do sličnih zaključaka, da je uznapredovali karcinom dojke povezan sa narušenim kvalitetom života, u pogledu funkcionalnosti i bola.

U preglednom članku koji je obuhvatio 33 studije objavljene u periodu od 2004. do 2018. godine u zemljama Bliskog istoka, zaključeno je da su najčešće opisani klinički faktori koji su uticali na kvalitet života pacijentkinja obolelih od karcinoma dojke, bili progresivni stadijum bolesti i hemioterapija [86].

Park et al. [87] su analizirali povezanost HRQoL sa različitim kliničkim, prognostičkim i terapijskim karakteristikama pacijentkinja sa karcinomom dojke u SAD. U skladu sa rezultatima prethodnih studija, zaključak je da se kvalitet života značajno narušava sa progresijom bolesti, većim brojem komorbiditeta i hirurškim komplikacijama.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je pružiti nove informacije o zdravstvenoj ekonomiji karcinoma dojke u Vojvodini i doprineti optimalnoj alokaciji ograničenih resursa zdravstvenog sistema, putem:

1. Procene ukupnih troškova karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini.
2. Analize odnosa direktnih i indirektnih troškova karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini.
3. Ispitivanja ukupnih troškova i strukture troškova u različitim stadijumima karcinoma dojke.
4. Ispitivanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem u različitim stadijumima karcinoma dojke.

Osnovne hipoteze od kojih se polazi u istraživanju su:

1. Ukupni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini iznose oko 0,15% BDP-a Vojvodine.
2. Indirektni troškovi imaju značajno veći udeo u ukupnim troškovima karcinoma dojke od direktnih troškova i čine oko 70% od ukupnih troškova.
3. Troškovi karcinoma dojke rastu sa progresijom bolesti i najviši su u metastatskoj fazi bolesti.
4. Kvalitet života povezan sa zdravljem pacijentkinja sa karcinomom dojke je najviše narušen u metastatskoj fazi bolesti.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje troškova i kvaliteta života povezanog sa zdravljem pacijentkinja sa karcinomom dojke u Vojvodini je realizovano kao jednogodišnja retrospektivno-prospektivna studija troškova bolesti. Etički odbor Instituta za onkologiju Vojvodine (br. 4/20/2-3489/2-4), Etički odbor Doma zdravlja Novi Sad (br. 21/4-1) i Komisija za etičnost kliničkih ispitivanja Medicinskog fakulteta Novi Sad (br. 01-39/298/1) su odobrili protokol studije.

3.1. Ukupni troškovi karcinoma dojke

U prvom, retrospektivnom delu istraživanja, za procenu ukupnih troškova karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini, korišćen je pristup zasnovan na prevalenciji bolesti, odozgo prema dole iz društvene perspektive [88]. Budući da karcinom dojke gotovo isključivo pogađa žene, ovo istraživanje se fokusiralo na pacijentkinje obolele od karcinoma dojke [10]. Uključena je samo upotreba resursa kojima je prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) bila dodeljena šifra C-50. Uzete su u obzir sve pacijentkinje iz Vojvodine koje su bile žive 31. decembra 2019. godine sa postavljenom dijagnozom karcinoma dojke, kao i one koje su umrle tokom 2019. godine s ovom dijagnozom. Ukupni troškovi su obuhvatali direktne i indirektne troškove. Svi troškovi su dati u cenama za 2019. godinu, po prosečnom kursu Narodne banke Srbije (NBS) (1 evro = 117,8524 rsd) [89].

3.1.1. Direktni troškovi

Direktni troškovi karcinoma dojke su obuhvatali troškove skrininga, bolničkog lečenja, ambulantne nege i ambulantno propisanih lekova.

3.1.1.1. Troškovi skrininga

Podaci o broju žena koje su obuhvaćene skriningom u 2019. godini u Vojvodini dobijeni su od Instituta za javno zdravlje Vojvodine (IZJZV) [8]. Ugovorene cene usluge skrininga za rano otkrivanje karcinoma dojke i očitavanja mamografskog nalaza, preuzete su iz Pravilnika o utvrđivanju cena zdravstvenih usluga na primarnom nivou zdravstvene zaštite, Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) za 2019. godinu [90]. Broj usluga je zatim pomnožen sa jediničnim cenama.

3.1.1.2. Troškovi bolničkog lečenja

Podaci o broju hospitalizacija i bolničkim danima uzrokovanim zbog karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini su preuzeti od IZJZV [8]. Podaci o troškovima bolničkog lečenja pacijentkinja sa karcinomom dojke, prikupljeni su iz elektronskog sistema Instituta za onkologiju Vojvodine (IOV). Analizirani su troškovi stacionarnog lečenja i dnevne bolnice. Resursi korišćeni za karcinom dojke identifikovani su na osnovu karcinoma dojke kao glavne dijagnoze za potrošnju. U tu svrhu korišćene su sledeće DSG šifre: J62A (maligna bolest dojke, sa KK), J62B (maligna bolest dojke, bez KK), J06Z (velike procedure kod bolesti dojke), J07Z (manje procedure kod bolesti dojke), J11Z (ostale procedure na koži, potkožnom tkivu i dojci) i J14Z (veća rekonstrukcija dojki) [46]. Troškovi lekova koji su korišćeni za hospitalizovane pacijente inkorporirani su u troškove DSG. Troškovi hospitalizacija realizovani u IOV su posmatrani kao troškovi za celu Vojvodinu, s obzirom na to da je IOV jedina tercijarna ustanova za onkološke pacijente u Vojvodini i da se savremena onkološka terapija za karcinom dojke sprovodi isključivo na IOV.

3.1.1.3. Troškovi ambulantne nege

Podaci o troškovima ambulantne nege preuzeti su iz elektronske baze Doma zdravlja Novi Sad (DZ NS) i obuhvatili su usluge svih službi koje su koristile pacijentkinje sa dijagnozom C50.

DZ NS je najveća ustanova primarne zdravstvene zaštite u Vojvodini i pokriva teritoriju opština Novi Sad i Sremski Karlovci (383.997 stanovnika), na kojoj živi 21.58% stanovnika Vojvodine [91]. S obzirom na to da nisu bili dostupni podaci iz svih domova zdravlja u Vojvodini, a da standardizovana stope incidencije za karcinom dojke za Južnobački okrug (63/100.000) ne varira više od 10% u odnosu na region Vojvodine (69/100.000), podaci DZ NS za ambulantnu negu su proporcionalno broju stanovnika, ekstrapolirani na Vojvodinu [92].

3.1.1.4. Troškovi ambulantno propisanih lekova

Podaci o najčešće propisanim ambulantnim lekovima za karcinom dojke i broju izdatih lekova na recept na dijagnozu C50 dobijeni su iz elektronskog sistema DZ NS. Troškovi su zatim procenjeni na osnovu IQVIA podataka o količini i vrednosti prometa tih lekova u Vojvodini u 2019. godini [93].

3.1.2. Indirektni troškovi

Indirektni troškovi karcinoma dojke su obuhvatali troškove izgubljene produktivnosti zbog bolovanja, prevremene penzije i prevremene smrti. Za procenu indirektnih troškova korišćen je pristup zasnovan na teoriji ljudskog kapitala, koji izgubljenu produktivnost posmatra kao period do povratka zaposlenog na posao u slučaju privremenog odsustva ili kao izgubljene godine života do kraja radnog veka, u slučaju prevremene penzije ili prevremene smrti [47].

3.1.2.1. Troškovi bolovanja

Podaci o broju i dužini trajanja bolovanja zbog dijagnoze C50 u 2019. godini, dobijeni su iz elektronskog sistema DZ NS. S obzirom na to da nisu bili dostupni podaci iz svih domova zdravlja u Vojvodini, a da standardizovana stopa incidencije za karcinom dojke za Južnobački okrug (63/100.000) ne varira više od 10% u odnosu na region Vojvodine (69/100.000), podaci DZ NS za bolovanja su proporcionalno broju stanovnika, ekstrapolirani na Vojvodinu [92].

Troškovi bolovanja su zatim izračunati množenjem ukupnog broja meseci odsustva sa prosečnom bruto zaradom žena u Vojvodini u 2019. godini, prema podacima Republičkog zavoda za statistiku (RZS) [94].

3.1.2.2. Troškovi prevremene penzije

S obzirom na to da Republički fond za penzijsko i invalidsko osiguranje (PIO) ne vodi evidenciju o broju invalidskih penzija po dijagnozi bolesti, korišćen je podatak o broju novih korisnika invalidske penzije usled svih karcinoma [95]. Na osnovu podataka Instituta za javno zdravlje Srbije (IZJZS), o učestalosti karcinoma dojke u oboljevanju od svih tumora u ukupnoj populaciji, procenjen je broj žena koje su u 2019. godini postale nove korisnice invalidske penzije zbog karcinoma dojke u Srbiji [92]. Podaci o učešću invalidskih penzija u Vojvodini u odnosu na Srbiju, prosečnoj starosti i radnom stažu korisnika su dobijeni od PIO fonda [95]. Procenjeni broj izgubljenih produktivnih godina života, tokom kojih bi žene radile da nisu otišle u prevremenu penziju je zatim pomnožen sa prosečnom bruto zaradom žena u Vojvodini [94].

3.1.2.3. Troškovi prevremene smrti

Broj umrlih žena od karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini, dobijen je iz podataka IZJZV [8]. Pretpostavljeno je da je udeo umrlih žena od raka dojke prema uzrastu u Vojvodini, jednak kao u Srbiji [92]. Broj izgubljenih produktivnih godina života zbog prevremene smrti od karcinoma dojke, izračunat je na osnovu preostalih godina života do penzije za svaku radno aktivnu starosnu grupu, pri čemu je pretpostavljena jednaka raspodela po godinama u okviru svake grupe. S obzirom da nisu sve žene bile u radnom odnosu u trenutku smrti, za svaku starosnu grupu je uzet u obzir procenat zaposlenosti žena tog uzrasta u Vojvodini, prema podacima RZS za 2019. godinu. Procenjeni broj izgubljenih produktivnih godina života je pomnožen sa prosečnom godišnjom bruto zaradom žena u Vojvodini u 2019. godini [94].

Procenjeni troškovi zbog prevremene penzije i smrti su diskontovani po stopi od 3%, dok je analizom osetljivosti testirana diskontna stopa od 0% i 5%.

3.2. Troškovi i kvalitet života u različitim stadijumima karcinoma dojke

Drugi deo istraživanja je bio prospektivni deo, u kojem je izvršena procena troškova i kvaliteta života povezanog sa zdravljem pacijentkinja u različitim stadijumima karcinoma dojke.

Istraživanje je sprovedeno na IOV u Sremskoj Kamenici i na Zavodu za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinskog fakulteta Novi Sad. Pacijentkinje su prilikom dolaska na pregled na Kliniku za internu onkologiju IOV, bile zamoljene da učestvuju u ispitivanju. Nakon pročitane Informacije za ispitanike i dobijanja svih neophodnih informacija u vezi sa ispitivanjem od strane ispitivača, ukoliko su se saglasile sa učešćem, potpisale su Informisani pristanak ispitanika i popunile upitnike. Stadijum bolesti je odredio onkolog na osnovu epidemioloških podataka iz elektronskog sistema IOV. Pacijentkinje sa prethodnom dijagnozom karcinoma dojke su bile uključene samo jednom u studiju, iako su više puta dolazile na pregled tokom perioda regrutovanja. Pacijentkinje za koje nisu pronađeni podaci u elektronskoj bazi podataka IOV su isključene iz istraživanja.

- **Istraživački instrument**

Istraživački instrument se sastojao iz dva upitnika. U prvom upitniku su prikupljane informacije o socio-demografskim obeležjima i radnoj sposobnosti pacijentkinja. Drugi upitnik se odnosio na kvalitet života povezan sa zdravljem, koji je ispitivan za svaku pacijentkinju uključenu u studiju. U tu svrhu je korišćen EQ-5D-3L standardizovan upitnik, uz prethodno dobijenu saglasnost autora za korišćenje verzije na srpskom jeziku [56].

- **Veličina uzorka**

Veličina uzorka je izračunata na osnovu procene vrednosti aritmetičke sredine EQ-5D-3L kod pacijenata sa karcinomom dojke. Prema literaturi i srednjoj vrednosti EQ-5D-3L za pacijente u različitim stadijumima karcinoma dojke, dovoljan broj jedinica posmatranja za procenu aritmetičke sredine EQ-5D-3L, za interval poverenja od 95% je bio 62 pacijentkinje [96]. Međutim, obuhvaćen je mnogo veći uzorak kako bi se pokrili različiti stadijumi karcinoma dojke i omogućila analiza podgrupa.

- **Istraživačke grupe**

Pacijentkinje su bile podeljene u tri međusobno isključive grupe, zasnovane na različitim stadijumima karcinoma dojke, koje su definisane kao relevantne i pogodne, kako za kliničku praksu, tako i za ekonomsko modelovanje. Definisani stadijumi karcinoma dojke u ovom istraživanju bili su: „ Prva godina od uspostavljanja dijagnoze primarnog karcinoma dojke “ (grupa P), „ Druga ili svaka naredna godina nakon primarnog karcinoma dojke “ (grupa S) i „ Metastatska bolest “ (grupa M). Pacijentkinje kojima je dijagnoza primarnog karcinoma dojke uspostavljena u periodu do 12 meseci pre nego što su odgovorile na upitnik, a nemaju recidive, niti metastaze, svrstane su u grupu P. U grupu S su svrstane pacijentkinje kojima je dijagnostikovao primarni karcinom dojke, 12 ili više meseci pre odgovaranja na upitnik i nemaju metastatsku bolest. Grupa M se sastojala od pacijentkinja sa najmanje jednom metastazom.

3.2.1. Troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke

Za procenu troškova u različitim stadijumima karcinoma dojke, korišćeni su kombinovani podaci iz elektronskih registara IOV i prikupljenih upitnika. Korišćeni medicinski resursi prikupljeni su retrospektivno za svaku pacijentkinju iz elektronskog sistema IOV, gde se svakom stacionarnom prijemu i ambulatnoj poseti dodeljuju određeni jedinični troškovi. Da bi se izračunalo korišćenje resursa povezano sa trenutnim strategijama lečenja karcinoma dojke, u analizu su bili uključeni samo prijemi i posete u 2022. godini. Troškovi lekova su bili uključeni u troškove bolničkog lečenja. Podaci o gubicima u produktivnosti zbog karcinoma dojke (odsustvo sa posla i pre vremena penzija) dobijeni su od pacijentkinja odgovorima na pitanja iz upitnika. Za procenu indirektnih troškovi korišćen je pristup zasnovan na teoriji ljudskog kapitala [47]. Pacijentkinje koje su bile u radnom odnosu su odgovorile na pitanje, da li su i koliko dana odsustvovala sa posla u poslednja 3 meseca. Ukoliko je odgovor bio da su odsustvovala sa posla duže od 90 dana, cifra je redukovana na 90 dana, a zatim preračunata na godišnji nivo. Troškovi pre vremena penzije su određeni na osnovu broja pacijentkinja koje su navele karcinom dojke kao razlog odlaska u penziju. Prosečna bruto godišnja zarada za 2022. godinu u Vojvodini, preuzeta je od RZS [94]. Troškovi su iskazani u evrima po prosečnom kursu NBS za 2022. godinu [89].

3.2.2. Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim stadijumima karcinoma dojke

Za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem, korišćen je standardizovani upitnik, EQ-5D-3L, koji se sastojao iz dva dela. Prvi deo je obuhvatao pet dimenzija (pokretljivost, briga o sebi, uobičajene aktivnosti, bol/nelagodnost i uznemirenost/potištenost), sa po tri nivoa gradacije (nema problema, umereni problemi ili ozbiljni problemi), koja pružaju 243 moguća zdravstvena stanja. Zdravstveno stanje se na osnovu seta vrednosti za sva moguća stanja, konvertuje u broj koji se naziva vrednost indeksa [56]. S obzirom da ne postoji set vrednosti za našu zemlju, korišćen je dostupan set vrednosti za Sloveniju [97]. Drugi deo upitnika je bila vizuelno-analogni skala (VAS), koja je predstavljena vertikalnom kalibrisanom linijom, od 0 do 100, gde se 0 odnosila na najgore zdravstveno stanje koje se može zamisliti. Pacijentkinje su bile zamoljene da obeleže broj na ponuđenoj skali, kako bi procenile svoje trenutno zdravstveno stanje.

3.3. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka izvedena je u standardnom paketu IBM SPSS Statistics i Microsoft Office Excel. Numerička obeležja su predstavljena u obliku srednje vrednosti, standardne devijacije (SD) i 95% intervala poverenja, a atributivna obeležja procentualnom učestalosti pojedinih kategorija. Značajnost razlike troškova i kvaliteta života između tri grupe karcinoma dojke, prvo je testirana uz pomoć Kruskal-Wallis testa. Ukoliko je statistički značajna razlika postojala, korišćen je Mann-Whitney U test, za utvrđivanje grupa među kojima postoji značajnost razlike. Stepenn korelacije između EQ-5D-3L indeksa i VAS je procenjen određivanjem Pearsonovog koeficijenta. Sve analize su procenjivane na nivou statističke značajnosti od $p < 0,05$. Rezultati su prikazani grafički i tabelarno.

4. REZULTATI

4.1. Ukupni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini

4.1.1. Direktni troškovi

4.1.1.1. Troškovi skrininga

U Vojvodini je tokom 2019. godine skriningom za karcinom dojke obuhvaćeno 18.779 žena, što predstavlja obuhvat od 6,1%, od planirane starosne grupe žena od 50 do 69 godina. Ugovorena RFZO cena skrininga za rano otkrivanje raka dojke u 2019. godini je bila 198,21 rsd, dok je ugovorena cena usluge očitavanja mamografskog nalaza iznosila 148,37 rsd. Množenjem broja i cena usluga, troškovi skrininga karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini su procenjeni na 6.508.425,82 rsd, odnosno 55.225,23 evra.

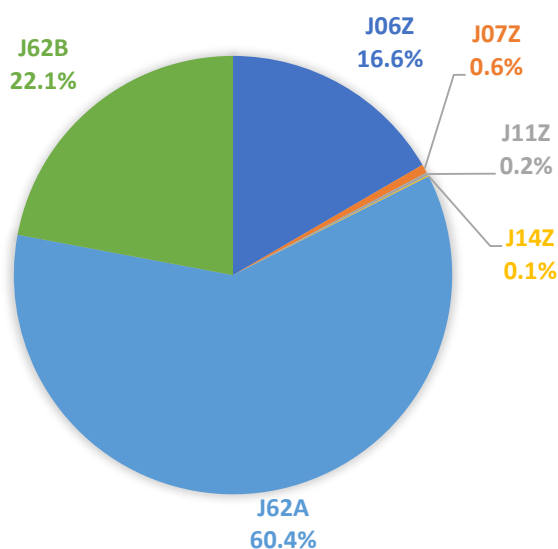
4.1.1.2. Troškovi bolničkog lečenja

Tokom 2019. godine, karcinom dojke je uzrokovao 3.361 hospitalizaciju u Vojvodini, čime je bio na petom mestu vodećih dijagnoza hospitalizacije žena u Vojvodini i na prvom mestu među svim tumorima. Na IOV u 2019. godini je bilo 2.503 epizode bolničkog lečenja zbog karcinoma dojke, a troškovi bolničkog lečenja su iznosili 452.672.662,94 rsd, odnosno 3,84 miliona evra. Troškovi lekova inkorporirani su u troškove bolničkog lečenja i iznosili su 315.589.881,51 rsd, odnosno 2,68 miliona evra. Lekovi su činili 70% ukupnih troškova bolničkog lečenja i najviše su bili zastupljeni u troškovima grupa J62A (81%) i J62B (91%), dok je učešće lekova u ostalim grupama koji se odnose na hirurške procedure bilo mnogo manje (Tabela 6).

Tabela 6. Troškovi bolničkog lečenja na IOV po DSG

DSG	Naziv DSG	Trošak lekova		Ukupan trošak		Udeo lekova
		RSD	EUR	RSD	EUR	
J06Z	Velike procedure kod bolesti dojke	2.547.058	21.612	75.199.566	638.083	3%
J07Z	Manje procedure kod bolesti dojke	125.283	1.063	2.842.421	24.118	4%
J11Z	Ostale procedure na koži, potkožnom tkivu i dojci	311.112	2.640	1.113.601	9.449	28%
J14Z	Veća rekonstrukcija dojki	6.277	53	334.947	2.842	2%
J62A	Maligna bolest dojke, sa KK	221.422.289	1.878.810	273.357.194	2.319.488	81%
J62B	Maligna bolest dojke, bez KK	91.177.861	773.661	99.824.935	847.034	91%
Ukupno		315.589.881	2.677.840	452.672.663	3.841.014	70%

Maligni tumor dojke sa kk (J62A) je imao najveći udeo u troškovima od svih DSG (60,4%), zatim maligna bolest dojke bez kk (J62B) sa 22,1% udela i velike procedure kod bolesti dojke (J06Z) sa 16,6% udela u ukupnim troškovima. Udeo ostalih DSG je bio ispod 1% (Grafikon 3).

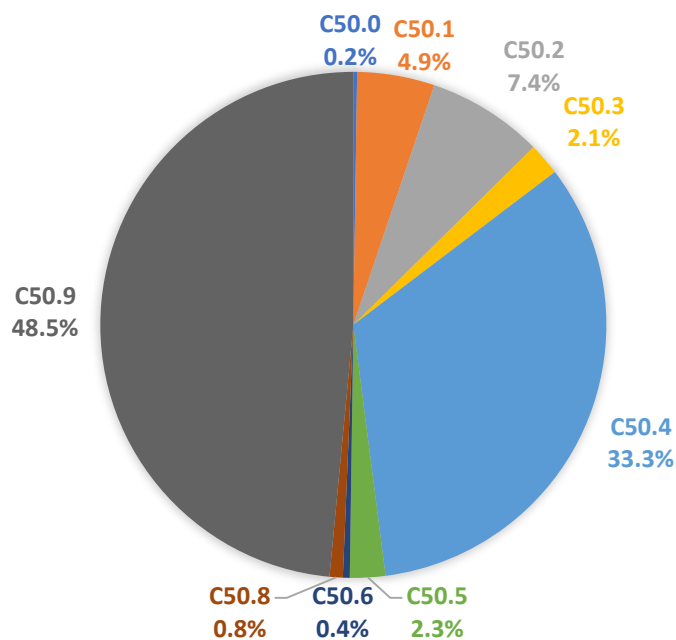
**Grafikon 3.** Udeo troškova po DSG na IOV u troškovima bolničkog lečenja karcinoma dojke

Najveći udeo lekova u troškovima prema MKB-10 šiframa je bio kod zloćudnog tumora pazušnog dela dojke (C50.6), 91% i kod zloćudnog tumora koji prelazi granice dojke (C50.8), 81%. Lekovi su imali značajno učešće u svim grupama (Tabela 7).

Tabela 7. Troškovi bolničkog lečenja po MKB-10 šiframa na IOV

MKB-10 šifra	Naziv dijagnoze	Trošak lekova		Ukupan trošak		Udeo lekova
		RSD	EUR	RSD	EUR	
C50.0	Zloćudni tumor bradavice i koluta bradavice	545.640	4.630	1.085.937	9.214	50%
C50.1	Zloćudni tumor središnjeg dela dojke	10.515.185	89.223	22.376.377	189.868	47%
C50.2	Zloćudni tumor gornjeg unutrašnjeg kvadranta dojke	20.246.498	171.795	33.611.290	285.198	60%
C50.3	Zloćudni tumor donjeg unutrašnjeg kvadranta dojke	3.823.480	32.443	9.349.450	79.332	41%
C50.4	Zloćudni tumor gornjeg spoljašnjeg kvadranta dojke	96.157.577	815.915	150.690.279	1.278.636	64%
C50.5	Zloćudni tumor donjeg spoljašnjeg kvadranta dojke	1.986.239	16.854	10.243.816	86.921	19%
C50.6	Zloćudni tumor pazušnog dela dojke	1.761.871	14.950	1.969.476	16.711	89%
C50.8	Zloćudni tumor koji prelazi granice dojke	3.597.532	30.526	3.821.849	32.429	94%
C50.9	Zloćudni tumor dojke, neoznačen	176.955.858	1.501.504	219.524.189	1.862.704	81%
Ukupno		315.589.881	2.677.840	452.672.663	3.841.013	70%

Zloćudni karcinom dojke, neoznačen (C50.9) je imao najveći udeo u troškovima od svih MKB-10 šifri (48,5%), a zatim zloćudni tumor gornjeg spoljašnjeg kvadranta dojke (C50.4) sa 33,3% udela u ukupnim troškovima. Udeo ostalih grupa je bio ispod 10% (Grafikon 4).



Grafikon 4. Udeo troškova po MKB-10 šiframa u troškovima bolničkog lečenja karcinoma dojke na IOV

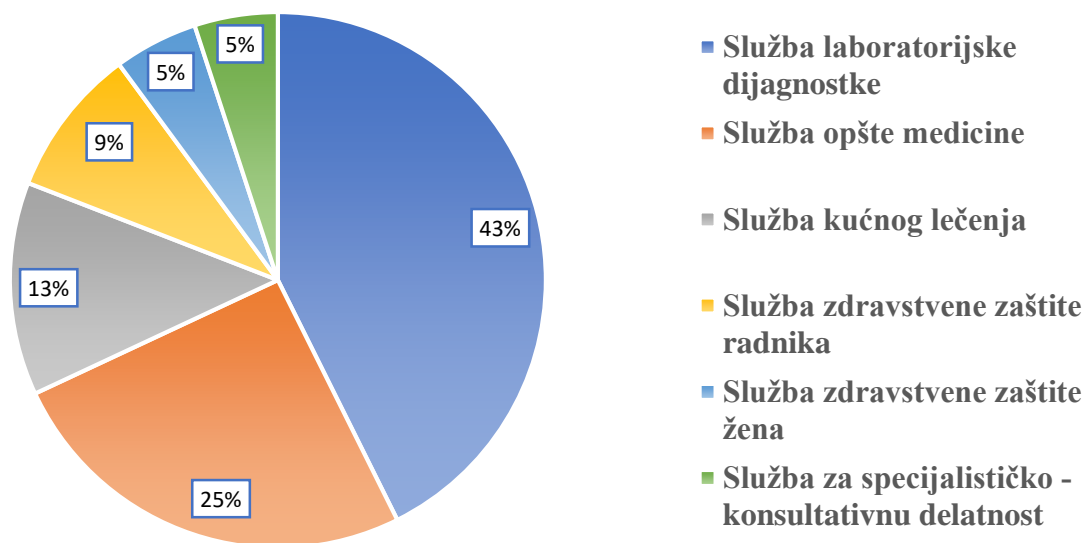
4.1.1.3. Troškovi ambulantne nege

U toku 2019. godine, 2.480 pacijenata sa dijagnozom C50 je koristilo 138.852 usluge ambulantnih službi DZ NS. Ukupni troškovi usluga su iznosili 18.227.543,70 rsd, odnosno 154.664 evra. Najveći trošak je ostvaren u službi laboratorijske dijagnostike, 7.772.886,50 rsd (65.954 evra), zatim službi opšte medicine, 4.629.358,88 rsd (39.382 evra) i službi kućnog lečenja, 2.344.181,32 rsd (19.891 evro) (Tabela 8). Ekstrapolacijom je procenjeno da su troškovi ambulantne nege u Vojvodini u 2019. godini zbog karcinoma dojke iznosili 84.464.984,70 rsd, odnosno 716.701,4 evra.

Tabela 8. Broj usluga i troškovi ambulantne nege karcinoma dojke u DZ NS

Služba	Broj usluga	Trošak RSD	Trošak EUR
Služba laboratorijske dijagnostike	88.890	7.772.886	65.954
Služba opšte medicine	27.585	4.629.359	39.281
Služba kućnog lečenja	6.826	2.344.181	19.891
Služba zdravstvene zaštite radnika	8.944	1.640.124	13.917
Služba zdravstvene zaštite žena	3.068	924.344	7.843
Služba za specijalističko - konsultativnu delatnost	2.799	916.650	7.778
Ukupno	138.112	18.227.543.7	154.664

Udeo troškova službe laboratorijske dijagnostike u ukupnim troškovima ambulantne nege je iznosio 43%. Troškovi službe opšte medicine su činili 25% ukupnih troškova, službe kućnog lečenja 13%, dok je udeo ostalih službi u ukupnim troškovima bio ispod 10% (Grafikon 5).

**Grafikon 5.** Udeo troškova po službama DZ NS u troškovima ambulantne nege

4.1.1.4. Troškovi ambulantno propisanih lekova

Najčešće ambulantno propisani lekovi za karcinom dojke bili su antagonisti estrogenskih receptora (tamoksifen) i inhibitori aromataze (anastrozol, letrozol i eksemestan). U Vojvodini je tokom 2019. godine, potrošeno 80.839 pakovanja ovih lekova u vrednosti od 52.062.829,78 rsd, odnosno 441.763 evra (Tabela 9).

Tabela 9. Broj pakovanja i troškovi najčešće ambulantno propisanih lekova za karcinom dojke

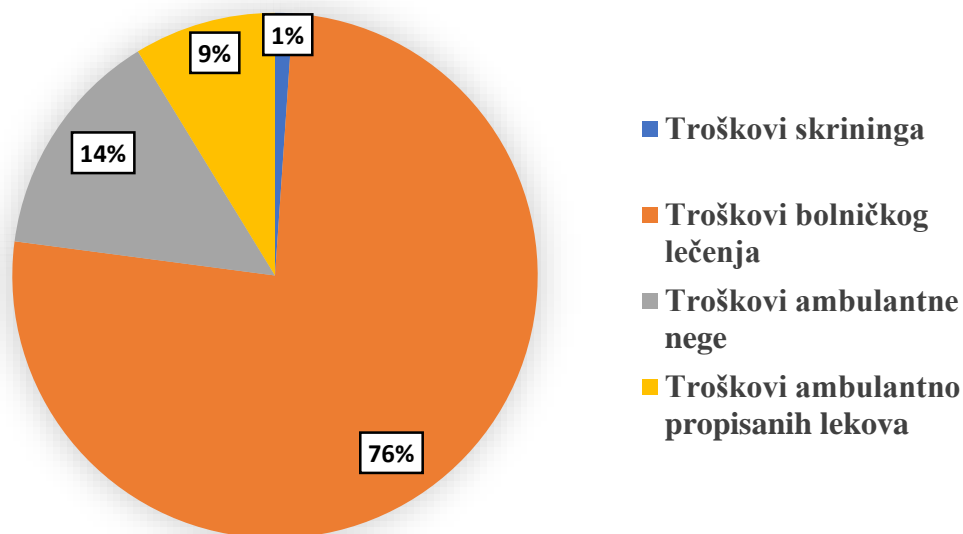
Generički naziv leka	Broj pakovanja	RSD	EUR
TAMOKSIFEN	53.670	14.390.603	122.107
ANASTROZOL	18.535	25.550.518	216.801
LETROZOL	5.392	6.844.867	58.080
EKSEMESTAN	3.242	5.276.841	44.775
Ukupno	80.839	52.062.829.78	441.763

Direktni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini su procenjeni na 595.708.903,24 rsd, odnosno 5,05 miliona evra (Tabela 10).

Tabela 10. Direktni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini

Vrsta troška	RSD	EUR
Troškovi skrininga	6.508.426	55.225
Troškovi bolničkog lečenja	452.672.663	3.841.014
Troškovi ambulantne nege	84.464.985	716.701
Troškovi ambulantno propisanih lekova	52.062.830	441.763
Direktni troškovi	595.708.903	5.054.703

Troškovi bolničkog lečenja su imali udeo od 76% u direktnim troškovima, dok su troškovi skrininga činili 1% direktnih troškova (Grafikon 6).



Grafikon 6. Udeo različitih kategorija troškova u direktnim troškovima karcinoma dojke

4.1.2. Indirektni troškovi

4.1.2.1. Troškovi bolovanja

Prema podacima dobijenim za 2019. godinu iz DZ NS, 182 pacijentkinje su koristile bolovanje zbog karcinoma dojke, u prosečnom trajanju od 124 dana, odnosno ukupno 752,3 meseca. Kada su podaci DZ NS ekstrapolirani na Vojvodinu, ukupna dužina bolovanja procenjena je na 3.486,1 mesec. Na osnovu prosečne mesečne bruto zarade žena u Vojvodini u 2019. godini, koja je iznosila 66.060 rsd, procenjeno je da su troškovi zbog privremenog odsustva sa posla iznosili 230.291.766 rsd, odnosno 1,95 miliona evra.

4.1.2.2. Troškovi prevremene penzije

U 2019. godini broj novih korisnika penzije u Srbiji je bio 84.691, od čega je 13.720 (16,2%) bilo novih korisnika invalidske penzije. Tumori su uzrokovali 29,5% odlazaka u invalidsku penziju, pa je broj osoba koji su u 2019. godini otišli u invalidsku penziju zbog tumora 4.047. Učestalost karcinoma dojke u oboljevanju od svih tumora u ukupnoj populaciji je 11,2%, pa je procenjeno da su zbog karcinoma dojke u invalidsku penziju u Srbiji u 2019. godini otišle 453 osobe. U Vojvodini je od ovog broja 23,6% invalidskih penzionera, pa je procenjeno da je 107 žena otišlo u invalidsku penziju zbog karcinoma dojke u Vojvodini tokom 2019. godine. Žene su u invalidsku penziju išle sa prosečno 21 godinom radnog staža, u odnosu na 30 godina prosečnog radnog staža za starosne penzije, pa je tako svaka žena zbog prevremene penzije u proseku izgubila 9 produktivnih godina života, odnosno ukupno 963 godine. Kada je broj izgubljenih produktivnih godina života pomnožen sa prosečnom bruto godišnjom zaradom žena u Vojvodini u 2019. godini, trošak je procenjen na 763.389.360 rsd. Primenom diskontne stope od 3%, izračunato je da su troškovi zbog prevremene penzije od karcinoma dojke u 2019. godini u Vojvodini iznosili 585.074.378,80 rsd, odnosno 4,96 miliona evra (Tabela 11).

Tabela 11. Troškovi zbog prevremene penzije u Vojvodini u 2019. godini

Procenjen broj novih korisnika invalidske penzije zbog karcinoma dojke u Vojvodini	107
Procenjen broj izgubljenih produktivnih godina života žena zbog karcinoma dojke u Vojvodini	963
Diskontovani troškovi prevremene penzije zbog karcinoma dojke u Vojvodini (RSD)*	585.074.379
Diskontovani troškovi prevremene penzije zbog karcinoma dojke u Vojvodini (EUR)*	4.964.467

*Diskontna stopa od 3%

4.1.2.3. Troškovi prevremene smrti

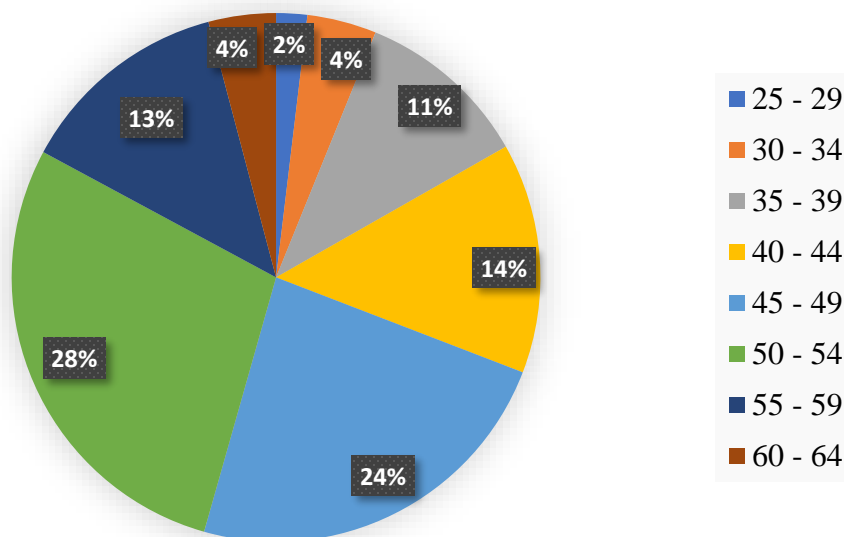
U Vojvodini je tokom 2019. godine 444 žene preminulo zbog karcinoma dojke, što predstavlja 26,7% preminulih od karcinoma dojke u Srbiji. S obzirom na to da nisu bili dostupni podaci o broju umrlih radno sposobnih žena po starosnim grupama u Vojvodini, korišćeni su podaci za Srbiju, koji su proporcionalno umanjeni za 26,7% za svaku grupu. Prosečan broj navršenih godina sa kojima su žene išle u starosnu penziju u 2019. godini je bio 62 godine, pa je za svaku starosnu grupu, uzimajući u obzir stopu zaposlenosti, procenjen broj izgubljenih produktivnih godina života zbog karcinoma dojke. Ukupan broj izgubljenih produktivnih godina zbog karcinoma dojke u Vojvodini je procenjen na 709 godina. Nakon množenja broja izgubljenih godina sa prosečnom zaradom žena u Vojvodini u 2019. godini i primenom diskontne stope od 3%, procenjeno je da su troškovi zbog prevremene smrti od karcinoma dojke u 2019. godini u Vojvodini iznosili 356.750.350,31 rsd, odnosno 3,03 miliona evra (Tabela 12).

Tabela 12. Troškovi zbog prevremene smrti po starosnim grupama u Vojvodini u 2019. godini

Starosna grupa	Broj umrlih žena od karcinoma dojke	Stopa zaposlenosti	Izgubljene produktivne godine života	Diskontovani troškovi mortaliteta (RSD)*	Diskontovani troškovi mortaliteta (EUR)*
25 - 29	1	64%	24	6.770.941	57.453
30 - 34	2	64%	46	15.138.084	128.450
35 - 39	6	72%	100	37.913.333	321.702
40 - 44	8	72%	114	50.230.793	426.218
45 - 49	17	67%	165	83.990.101	712.672
50 - 54	26	67%	172	101.555.398	861.717
55 - 59	37	36%	68	46.456.694	394.194
60 - 64	51	36%	19	14.695.005	124.690
			709	356.750.350	3.027.094

* Diskontna stopa od 3%

Troškovi zbog prevremene smrti su bili najviši u starosnoj grupi žena od 50 do 54 godine, sa udelom od 28% u ukupnim troškovima. Najniži troškovi su bili u starosnoj grupi žena od 25 do 29 godina, i činili su 2% ukupnih troškova (Grafikon 7).



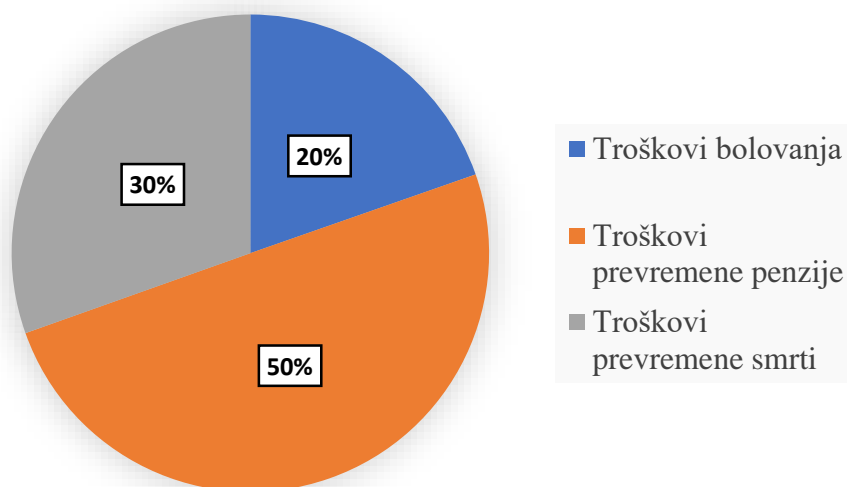
Grafikon 7. Udeo troškova po starosnim grupama u troškovima zbog prevremene smrti

Indirektni troškovi karcinoma dojke u 2019. godini u Vojvodini, procenjeni su na 1.172.116.495,11 rsd, odnosno 9,95 miliona evra (Tabela 13).

Tabela 13. Indirektni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini

Vrsta troška	RSD	EUR
Troškovi bolovanja	230.291.766	1.954.069
Troškovi prevremene penzije	585.074.379	4.964.467
Troškovi prevremene smrti	356.750.350	3.027.094
Indirektni troškovi	1.172.116.495	9.945.631

Polovinu indirektnih troškova su činili troškovi zbog prevremene penzije, a 30% troškova su činili troškovi zbog prevremene smrti (Grafikon 8).



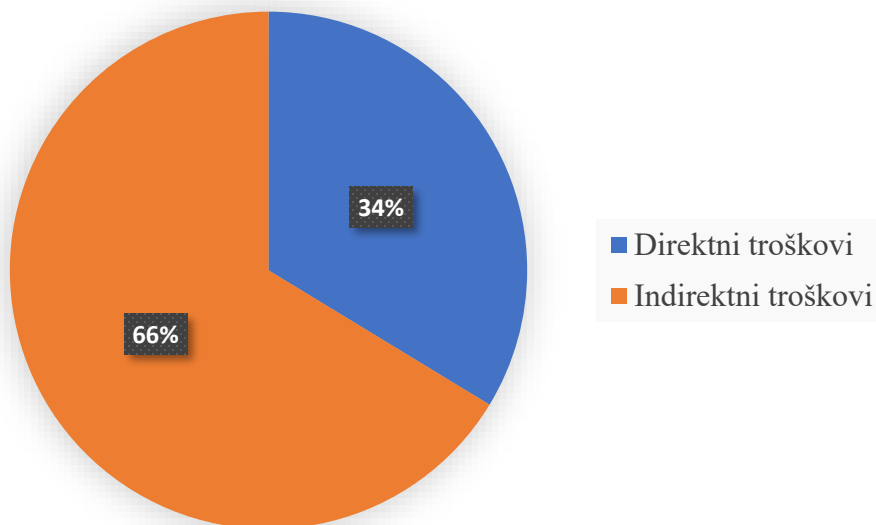
Grafikon 8. Udeo različitih kategorija troškova u indirektnim troškovima karcinoma dojke

Ukupni troškovi karcinoma dojke u 2019. godini u Vojvodini, procenjeni su na 1.767.825.398,35 rsd, odnosno 15 miliona evra. Najveći udeo u ukupnim troškovima su činili troškovi zbog prevremene penzije (33,1%) i troškovi bolničkog lečenja (25,6%) (Tabela 14).

Tabela 14. Ukupni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini

Vrsta troška	RSD	EUR	Udeo troška
Troškovi skrininga	6.508.426	55.225	0,4%
Troškovi bolničkog lečenja	452.672.663	3.841.014	25,6%
Troškovi ambulantne nege	84.464.985	716.701	4,8%
Troškovi ambulantno propisanih lekova	52.062.830	441.763	2,9%
Troškovi bolovanja	230.291.766	1.954.069	13,0%
Troškovi prevremene penzije	585.074.379	4.964.467	33,1%
Troškovi prevremene smrti	356.750.350	3.027.094	20,2%
Ukupni troškovi	1.767.825.398	15.000.334	100%

Indirektni troškovi su činili 66,3% ukupnih troškova karcinoma dojke (Grafikon 9).



Grafikon 9. Udeo direktnih i indirektnih troškova u ukupnim troškovima karcinoma dojke

Procenjeni ukupni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini su iznosili 0,12% regionalnog BDP-a (Tabela 15).

Tabela 15. Udeo ukupnih troškova karcinoma dojke u BDP-u Vojvodine u 2019. godini (u milijardama RSD)

BDP Vojvodine*	Ukupni troškovi karcinoma dojke	Udeo troškova u BDP-u
1.436,4	1,77	0,12%

* Prema podacima RZS za 2019. godinu

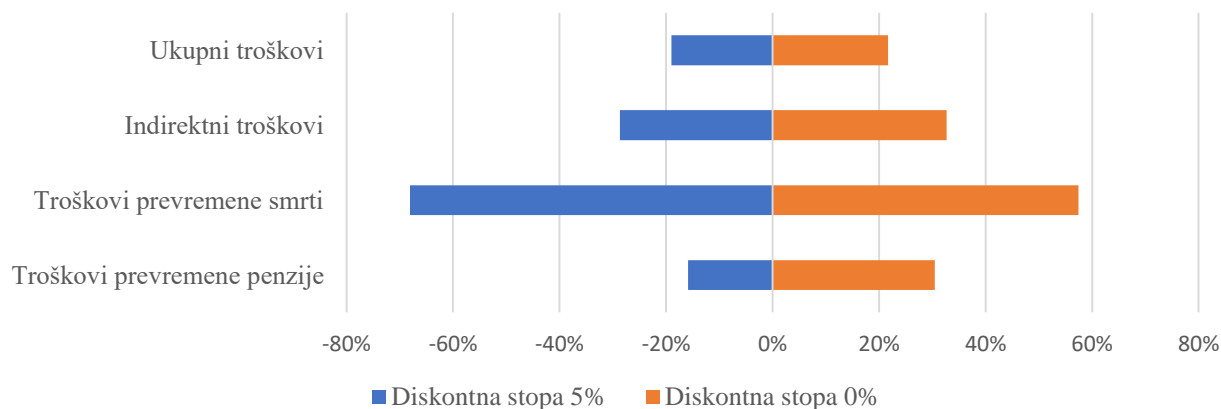
4.1.3. Analiza osetljivosti

Primenom diskontne stope od 5% i 0% došlo je do promene u iznosu troškova prevremene penzije i smrti, što utiče na iznos indirektnih i ukupnih troškova karcinoma dojke (Tabela 16).

Tabela 16. Primena različitih diskontnih stopa u izračunavanju troškova karcinoma dojke (RSD)

Vrsta troška	Diskontna stopa 3%	Diskontna stopa 5%	Diskontna stopa 0%
Direktni troškovi	595.708.903	595.708.903	595.708.903
Troškovi bolovanja	230.291.766	230.291.766	230.291.766
Troškovi prevremene penzije	585.074.379	492.087.588	763.389.360
Troškovi prevremene smrti	356.750.350	113.877.642	561.787.951
Indirektni troškovi	1.172.116.495	836.256.996	1.555.469.077
Ukupni troškovi	1.767.825.398	1.431.965.899	2.151.177.980

Najosetljiviji na promenu diskontne stope su bili troškovi zbog prevremene smrti, pri čemu su primenom diskontne stope od 5% bili manji za 68%, a primenom diskontne stope od 0% veći za 57%. Ukupni troškovi su promenom diskontne stope u prvom scenariju bili manji za 19%, a u drugom scenariju veći za 22%, u odnosu na primenu diskontne stope od 3% (Grafikon 10).



Grafikon 10. Tornado dijagram promene diskontne stope u izračunavanju troškova

4.2. Troškovi i kvalitet života u različitim stadijumima karcinoma dojke

U prospektivnoj studiji realizovanoj na IOV, učestvovalo je ukupno 185 pacijentkinja. Deset pacijentkinja je isključeno iz istraživanja, jer za njih nisu pronađeni podaci u elektronskom sistemu IOV. Konačno je u istraživanje uključeno 175 pacijentkinja. U Tabeli 17 je prikazan broj pacijentkinja po grupama, na osnovu definisanih stadijuma bolesti. Najviše pacijentkinja je pripadalo grupi M (41,1%).

Tabela 17. Broj pacijentkinja po grupama

Grupa	Broj pacijentkinja	Udeo
P	55	31,4%
S	48	27,4%
M	72	41,1%
Ukupno	175	100%

Podaci o demografskim karakteristikama pacijentkinja, njihovom radnom statusu i godini uspostavljanja dijagnoze karcinoma dojke su prikazani u Tabeli 18.

Prosečna starost pacijentkinja je bila 61,7 godina (opseg od 25 do 86 godina). Više od polovine pacijentkinja je bilo mlađe od 65 godina. Većina pacijentkinja je navela srednju školu, kao najviši stepen stečenog obrazovanja (54%), dok su 32 žene bile fakultetski obrazovane (18%). U radnom odnosu je bilo 40 žena (23%), dok je u penziji je bilo 100 ispitanica (57%). Glavni uzroci penzionisanja su bili godine života i/ili staža (54%) i karcinom dojke (31%). Nezaposleno je bilo 35 žena (20%).

Karcinom dojke je kod 56 pacijentkinja (32%) dijagnostikovao tokom 2022. godine, a kod 28 pacijentkinja (16%) tokom 2021. godine. Kod 16 pacijentkinja (9%) karcinom je dijagnostikovao pre 2012. godine.

Tabela 18. Demografske karakteristike i radni status pacijentkinja

Prosečna starost (opseg)	61	(25-86)
Starosna struktura	N	Procenat
Manje od 50 godina	32	18%
50 - 64 godine	71	41%
65 i više godina	72	41%
Ukupno	175	100%

Obrazovanje	N	Procenat
Osnovna škola	37	21%
Srednja škola	95	54%
Fakultet	32	18%
Ostalo	11	6%
Ukupno	175	100%

Radni status	N	Procenat
Zaposlena	40	23%
Nezaposlena	35	20%
Penzionerka	100	57%
Ukupno	175	100%

Razlog penzionisanja	N	Procenat
Godine života i/ili staža	54	54%
Karcinom dojke	31	31%
Druga bolest	2	2%
Ostalo	13	13%
Ukupno	100	100%

Godina prve dijagnoze	N	Procenat
Pre 2012	16	9%
2012-2017	32	18%
2018	15	9%
2019	13	7%
2020	15	9%
2021	28	16%
2022	56	32%
Ukupno	175	100%

4.2.1. Troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke

4.2.1.1. Direktni troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke

Na osnovu podataka dobijenih iz elektronske baze IOV, direktni troškovi hospitalnog lečenja karcinoma dojke su u proseku iznosili 1.660.244,47 rsd (14.134,70 evra) po pacijentkinji. Najviši troškovi su bili u metastatskoj grupi i iznosili su u proseku 2.697.920,10 rsd (22.969,08 evra) po pacijentkinji, a najmanji u S grupi, sa prosečno 744.636,02 rsd (6.339,55 evra) po pacijentkinji (Tabela 19). Postoji statistički značajna razlika među svim grupama ($p < 0,05$).

Tabela 19. Troškovi bolničkog lečenja po pacijentkinji i po grupama (RSD)

Grupa	N	Ukupan trošak	Prosečan trošak po pacijentkinji	SD	95% Interval poverenja
P	55	60.550.006	1.100.909	1.017.414	(825.863 - 1.375.955)
S	48	35.742.529	744.636	1.650.140	(265.485 - 1.223.787)
M	72	194.250.247	2.697.920	2.712.256	(2.060.571 - 3.335.269)
Ukupno	175	290.542.783	1.660.244	2.206.828	(1.330.992 - 1.989.497)

Postoji statistički značajna razlika među grupama, Kruskal-Wallis ($p < 0,001$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i S, Mann-Whitney U test ($p < 0,001$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,0014$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe S i M, Mann-Whitney U test ($p < 0,001$)

4.2.1.2. Indirektni troškovi u različitim stadijumima karcinoma dojke

- **Troškovi bolovanja**

Od ukupno 40 zaposlenih žena koje su učestvovalе u ispitivanju, njih 35 (87,5%) je koristilo bolovanje u poslednja tri meseca. Prosečna dužina trajanja bolovanja je iznosila 67,8 dana godišnje. Najduže bolovanje su u proseku koristile pacijentkinje u P grupi (108,7 dana), a najmanje u S grupi (15,3 dana).

Prosečna bruto zarada za 2022. godinu u Vojvodini je iznosila 98.356 rsd. Prosečni troškovi bolovanja preračunati na godišnji nivo, po pacijentkinji su iznosili 177.827,65 rsd (1.513,96 evra). Troškovi po pacijentkinji su bili najviši u grupi P, 356.465,99 rsd (3.034,82 evra), a najniži u S grupi 49.997,63 rsd (425,66 evra) (Tabela 20). Statistička značajna razlika postoji samo između grupa P i S ($p < 0,05$).

Tabela 20. Troškovi bolovanja po pacijentkinji i po grupama (RSD)

Grupa	N	Br. pacijentkinja koje su koristile bolovanje	Prosečan godišnji trošak po pacijentkinji	SD	95% Interval poverenja
P	55	19	356.466	528.982	(213.462 - 499.470)
S	48	3	49.998	235.745	(0 - 118.451)
M	72	13	126.588	332.743	(48.397 - 204.779)
Ukupno	175	35	177.828	405.379	(117.346 - 238.309)

Postoji statistički značajna razlika među grupama Kruskal-Wallis test ($p = 0,0322$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i S, Mann-Whitney U test ($p = 0,0122$)

- **Troškovi prevremene penzije**

Od ukupno 100 pacijentkinja koje su bile u penziji, 31 žena je kao razlog odlaska u penziju navela karcinom dojke. Najveći broj žena koje su bile u penziji zbog karcinoma dojke je pripadalo M grupi (71%).

Prosečni troškovi zbog prevremene penzije po pacijentkinji su iznosili 209.076,75 rsd (1.780 evra). Najviši prosečni troškovi su bili u M grupi, 360.638,67 rsd (3.070,34 evra), a najniži u S grupi 98.356,00 rsd (837,7 evra) po pacijentkinji (Tabela 21). Postoje statistički značajne razlike grupe M, u odnosu na grupu P i grupu S ($p < 0,05$).

Tabela 21. Troškovi prevremene penzije po pacijentkinji i po grupama (RSD)

Grupa	N	Br. pacijentkinja u penziji zbog karcinoma dojke	Prosečan trošak po pacijentkinji	SD	95% Interval poverenja
P	55	5	107.297	339.304	(15.571 - 199.024)
S	48	4	98.356	326.210	(3.635 - 193.077)
M	72	22	360.639	543.683	(232.879 - 488.398)
Ukupno	175	31	209.077	450.615	(141.846 - 276.307)

Postoji statistički značajna razlika među grupama, Kruskal-Wallis test ($p = 0,0492$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,0386$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe S i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,0397$)

Indirektni troškovi karcinoma dojke su prosečno po pacijentkinji iznosili 386.904,40 rsd (3.293,96 evra). Prosečni troškovi po pacijentkinji su bili najviši u M grupi, 487.226,48 rsd (4.148,06 evra), a najniži u S grupi, 148.353,63 rsd (1.263,03 evra) (Tabela 22). Postoje statistički značajne razlike grupe S, u odnosu na grupu M i grupu P ($p < 0,05$).

Tabela 22. Indirektni troškovi karcinoma dojke po pacijentkinji i po grupama (RSD)

Grupa	Troškovi bolovanja po pacijentkinji	Troškovi prevremene penzije po pacijentkinji	Indirektni troškovi po pacijentkinji	SD	95% Interval poverenja
P	356.466	107.297	463.763	564.317	(311.207 - 616.320)
S	49.998	98.356	148.354	390.069	(35.089 - 261.618)
M	126.588	360.639	487.226	561.253	(355.339 - 619.114)
Ukupno	177.828	209.077	386.904	541.320	(306.141 - 467.668)

Postoji statistički značajna razlika među grupama, Kruskal-Wallis test ($p = 0,0049$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i S, Mann-Whitney U test ($p = 0,0112$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe M i S, Mann-Whitney U test ($p = 0,0018$)

Ukupni prosečni troškovi karcinoma dojke po pacijentkinji su iznosili 2.047.148,88 rsd (17.428,65 evra). Prosečni troškovi po pacijentkinji su bili najviši u M grupi, 3.185.146,58 rsd (27.117,14 evra), a najniži u grupi S, 892.989,65 rsd (7.602,58) (Tabela 23). Postoje statistički značajne razlike među svim grupama ($p < 0,05$).

Tabela 23. Ukupni troškovi karcinoma dojke po pacijentkinji i po grupama (RSD)

Grupa	Ukupni troškovi po pacijentkinji	SD	95% Interval poverenja
P	1.564.673	1.267.879	(1.221.917-1.907.428)
S	892.990	1.669.448	(408.232 - 1.377.747)
M	3.185.147	2.706.186	(2.549.224 - 3.821.069)
Ukupno	2.047.149	2.292.180	(1.705.162 - 2.389.135)

Postoji statistički značajna razlika među grupama, Kruskal-Wallis test ($p < 0,001$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i S, Mann-Whitney U test ($p < 0,001$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,0011$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe M i S, Mann-Whitney U test ($p < 0,001$)

Udeo direktnih troškova u ukupnim troškovima karcinoma dojke je iznosio 81%, dok je udeo indirektnih troškova iznosio 19%. Najveći udeo direktnih troškova je bio u M grupi (85%), a najmanji u P grupi (70%) (Tabela 24).

Tabela 24. Udeo direktnih i indirektnih troškova u ukupnim troškovima karcinoma dojke

Grupa	Direktni troškovi po pacijentkinji (EUR)	Indirektni troškovi po pacijentkinji (EUR)	Ukupni troškovi po pacijentkinji (EUR)	Udeo direktnih troškova	Udeo indirektnih troškova
P	9.373	3.948	13.321	70%	30%
S	6.339	1.263	7.603	83%	17%
M	22.969	4.148	27.117	85%	15%
Ukupno	14.135	3.294	17.429	81%	19%

4.2.2. Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim stadijumima karcinoma dojke

4.2.2.1. EQ-5D-3L indeks

Prema izračunatim vrednostima EQ-5D-3L indeksa, kvalitet života povezan sa zdravljem pacijenata je najviše narušen u M grupi i statistički se značajno razlikuje od grupe P i grupe S ($p < 0,05$). Među grupama P i S nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 25).

Tabela 25. Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim grupama (EQ-5D-3L indeks)

Grupa	Srednja vrednost	SD	95% Interval poverenja
P	0,777	0,191	(0,726-0,829)
S	0,768	0,201	(0,710-0,827)
M	0,646	0,224	(0,594-0,699)

Postoji statistički značajna razlika među grupama Kruskal-Wallis ($p = 0,0004$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,0003$)

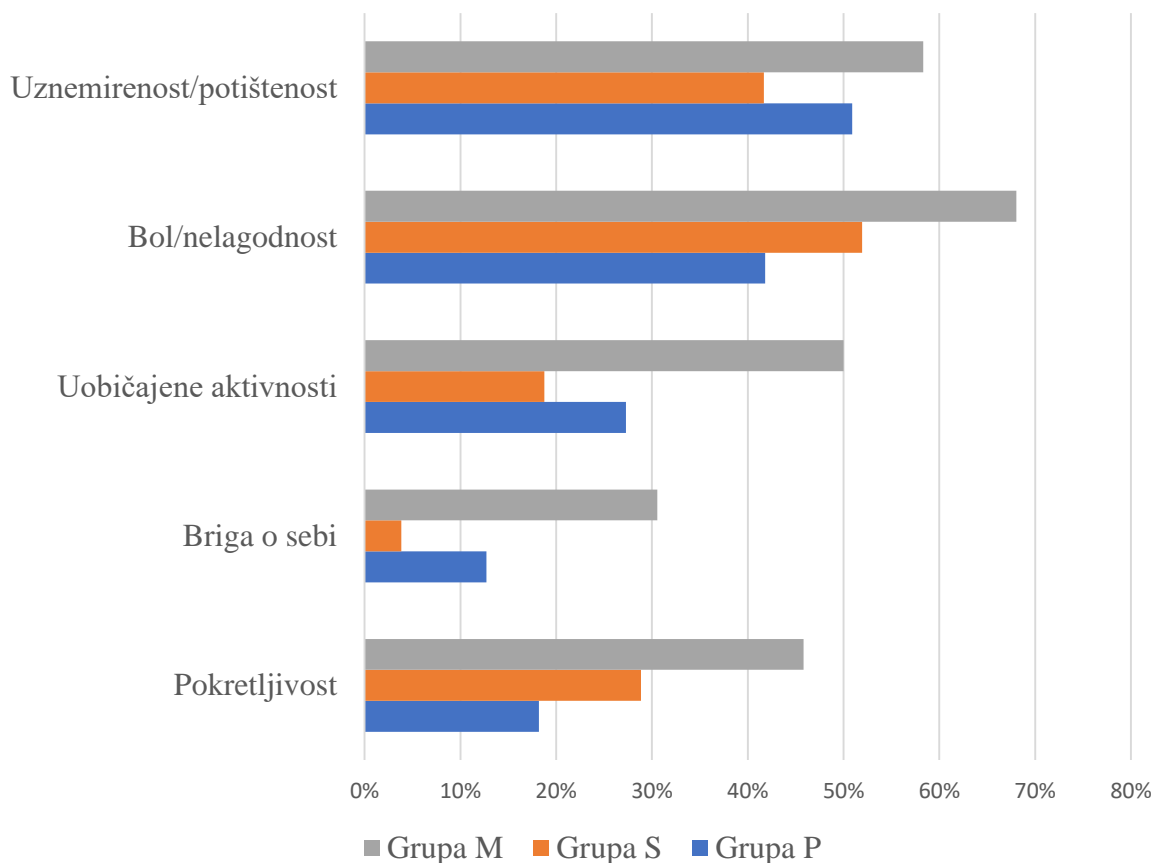
Postoji statistički značajna razlika između grupe S i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,003$)

Ukupno 46 pacijentkinja (26,3%) je prijavilo zdravstveno stanje bez ikakvih problema u svih pet dimenzija. Najmanji procenat takvih pacijentkinja je bio u M grupi (16,7%) (Tabela 26).

Tabela 26. Broj pacijentkinja koje su prijavile zdravstveno stanje bez problema

Grupa	N	Stanje bez problema	Udeo
P	55	17	30,9%
S	48	17	35,4%
M	72	12	16,7%
Ukupno	175	46	26,3%

Pacijentkinje u grupi M su prijavile najviše umerenih ili ozbiljnih problema, u svih 5 dimenzija. U grupi P su češće prijavljeni problemi vezani za brigu o sebi, uobičajene aktivnosti i uznemirenost/potištenost, u odnosu na grupu S (Grafikon 11).



Grafikon 11. Prijavljeni problemi po dimenzijama i grupama

Problemi su najčešće bili vezani za bol/nelagodnost kod 97 pacijentkinja (55%) i uznemirenost/potištenost kod 90 pacijentkinja (51%). Najmanje problema je prijavljeno vezano za brigu o sebi, 31 pacijentkinja (18%). Probleme vezane za uobičajene aktivnosti je prijavilo 60 pacijentkinja (34%), s tim da je u ovoj grupi bilo najviše prijavljenih ozbiljnih problema, kod 14 pacijentkinja (8%). Pokretljivost je predstavljala problem za 57 pacijentkinja (33%) (Tabela 27).

Tabela 27. EQ-5D-3L dimenzije po grupama

Pokretljivost							
Grupa	N	Nema problema		Neki problemi		Ozbiljni problemi	
P	55	45	82%	9	16%	1	2%
S	48	34	71%	14	29%	0	0%
M	72	39	54%	29	40%	4	6%
	175	118	67%	52	30%	5	3%
Briga o sebi							
Grupa	N	Nema problema		Neki problemi		Ozbiljni problemi	
P	55	48	87%	5	9%	2	4%
S	48	46	96%	1	2%	1	2%
M	72	50	69%	17	24%	5	7%
	175	144	82%	23	13%	8	5%
Uobičajene aktivnosti							
Grupa	N	Nema problema		Neki problemi		Ozbiljni problemi	
P	55	40	73%	11	20%	4	7%
S	48	39	81%	9	19%	0	0%
M	72	36	50%	26	36%	10	14%
	175	115	66%	46	26%	14	8%
Bol/ nelagodnost							
Grupa	N	Nema problema		Neki problemi		Ozbiljni problemi	
P	55	32	58%	23	42%	0	0%
S	48	23	48%	23	48%	2	4%
M	72	23	32%	43	60%	6	8%
	175	78	45%	89	51%	8	5%
Uznemirenost/ potištenost							
Grupa	N	Nema problema		Neki problemi		Ozbiljni problemi	
P	55	27	49%	27	49%	1	2%
S	48	28	58%	16	33%	4	8%
M	72	30	42%	38	53%	4	6%
	175	85	49%	81	46%	9	5%

4.2.2.2. EQ-5D-3L VAS

Na osnovu skora vizuelno-analogne skale, kvalitet života povezan sa zdravljem pacijenata je najviše narušen u M grupi i statistički se značajno razlikuje od grupe P i grupe S ($p < 0,05$).

Među grupama P i S nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 28).

Tabela 28. Kvalitet života povezan sa zdravljem u različitim grupama (VAS skor)

Grupa	Srednja vrednost	SD	95% Interval poverenja
P	76,3	21,0	(70,6-81,9)
S	77,0	19,2	(71,4-82,5)
M	65,4	21,5	(60,4-70,5)

Postoji statistički značajna razlika među grupama, Kruskal-Wallis ($p = 0,002$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe P i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,0029$)

Postoji statistički značajna razlika između grupe S i M, Mann-Whitney U test ($p = 0,0034$)

4.2.2.3. Korelacija EQ-5D-3L indeksa i VAS skora

Postoji statistički značajna korelacija u svim grupama između vrednosti EQ-5D-3L indeksa i VAS skora u proceni kvaliteta života povezanog sa zdravljem ($p < 0,001$) (Tabela 29).

Tabela 29. Korelacija EQ-5D-3L indeksa i VAS skora

Grupa	EQ-5D-3L indeks			EQ-5D-3L VAS skor			Pearson koeficijent korelacije
	Srednja vrednost	SD	95% Interval poverenja	Srednja vrednost	SD	95% Interval poverenja	
P	0,777	0,191	(0,726-0,829)	76,3	21,0	(70,6-81,9)	0,63*
S	0,768	0,201	(0,710-0,827)	77,0	19,2	(71,4-82,5)	0,61*
M	0,646	0,224	(0,594-0,699)	65,4	21,5	(60,4-70,5)	0,65*

** $p < 0,001$*

5. DISKUSIJA

Do sada objavljeni naučni radovi u Srbiji su analizirali samo određene segmente direktnih ili indirektnih troškova karcinoma dojke. Benčina et al. [67] su procenili indirektno troškove zbog mortaliteta u Srbiji na 18 miliona evra u 2019. godini. Doktorska disertacija na temu ekonomije kancera u centralnoj Srbiji, procenila je prosečne direktne medicinske troškove karcinoma dojke na 24 hiljade evra po pacijentu, a najveći udeo u troškovima su imali lekovi [98]. U studiji koja je analizirala troškove terminalnog stadijuma obolelih od karcinoma, Kovačević et al. [99] su procenili direktne troškove karcinoma dojke na prosečno 13,1 hiljadu evra po pacijentu, a lekovi su takođe imali najveći udeo u direktnim troškovima. S obzirom na značajne iznose direktnih i indirektnih troškova karcinoma dojke, neophodno je bilo napraviti sveobuhvatnu analizu ukupnih troškova, kao i troškova i kvaliteta života u različitim stadijumima karcinoma dojke, kako bi se doprinelo donošenju informisanih odluka o raspodeli ograničenih resursa u zdravstvu.

5.1. Ukupni troškovi karcinoma dojke

Istraživanje ukupnih troškova karcinoma dojke je sprovedeno iz društvene perspektive, bazirano na prevalenciji bolesti, što je u skladu sa praksom sprovođenja studija troškova bolesti u drugim zemljama [1, 60-62, 65, 66, 69-72]. Studija je obuhvatila troškove karcinoma dojke u 2019. godini, kako bi se eliminisao uticaj pandemije Covid-19 virusa, koja je proglašena 2020. godine i značajno uticala na sve procese u zdravstvenom sistemu.

Ukupni troškovi karcinoma dojke u 2019. godini u Vojvodini su procenjeni na 15 miliona evra, što predstavlja 0,12% regionalnog BDP-a Vojvodine. Ovakav rezultat je u skladu sa rezultatima studija sprovedenih u svetu koje su obuhvatile direktne i indirektno troškove, gde se procenat učešća ukupnih troškova karcinoma dojke u BDP-u kretao od 0,06% u Rusiji [61] do 0,19% u Iranu [70]. Ukupni troškovi u mnogim studijama su procenjeni u tom rasponu BDP-a: Kalifornija, SAD (0,08% BDP-a) [69], Južna Koreja (0,09% BDP-a) [71], Švedska (0,11% BDP-a) [60], Japan (0,11% BDP-a) [72], Holandija (0,14% BDP-a) [62], 27 zemalja EU (0,15% BDP-a) [1].

Direktni troškovi karcinoma dojke su procenjeni na 5,05 miliona, odnosno 33,7% ukupnih troškova, što je u skladu sa rezultatima studija sprovedenih u Švedskoj (30%) [60] i Rusiji (37%) [61]. Naše istraživanje je obuhvatilo direktne medicinske troškove skrininga, bolničkog lečenja, ambulantne nege i ambulantno propisanih lekova po uzoru na švedsku studiju [60]. Većina studija sprovedenih u drugim zemljama je takođe obuhvatila troškove bolničke i ambulantne nege i lekova, međutim nisu bili uključeni troškovi skrininga [1, 61, 68-72].

Troškovi skrininga u Vojvodini su činili svega 1% direktnih troškova, što je znatno manje nego u švedskoj studiji, gde su troškovi skrininga činili 22% direktnih troškova [60]. Ovakav rezultat može biti posledica veće cene skrininga po osobi u Švedskoj (31,9 evra) u odnosu na Vojvodinu (2,9 evra), kao i značajno većeg procenta žena koje su učestvovala u skrining programu u odnosu na broj stanovnika u Švedskoj (7%) u odnosu na Vojvodinu (1%). U Vojvodini je tokom 2019. godine skriningom za karcinom dojke obuhvaćeno 18.779 žena, što predstavlja obuhvat od 6,1% od planirane starosne grupe žena od 50 do 69 godina. U slučaju da je u Vojvodini ostvaren planiran obuhvat od 50% ciljane starosne grupe u kojoj se nalazilo 309.724 žene, troškovi bi iznosili 449.100 evra, što bi i dalje predstavljalo manje od 10% direktnih troškova [8].

Troškovi bolničkog lečenja su iznosili 3,84 miliona evra i činili su 76% direktnih troškova karcinoma dojke, što je u skladu sa rezultatima studija sprovedenih u Kaliforniji (67%) [69] i Holandiji (78%) [62]. U analizu su uključeni samo troškovi čiji je osnovni uzrok hospitalizacije bila dijagnoza C50, kako bi se izbeglo precenjivanje troškova zbog prisutnih komorbiditeta. Ovim metodom su isključeni troškovi karcinoma dojke kao sekundarne dijagnoze, ali su prisutni troškovi drugih bolesti kao sekundarne dijagnoze, koji su u određenoj meri doprineli u potrošnji resursa. S obzirom da ova dva faktora deluju u suprotnim smerovima i da se međusobno poništavaju, ne očekujemo da imaju značaj efekat na konačan rezultat.

Najveći broj lekova za terapiju karcinoma dojke se primenjuje u bolničkim uslovima, u sklopu B i C liste RFZO [100]. Troškovi bolničkih lekova su bili uključeni u troškove hospitalizacije i činili su 70% troškova, što je uporedivo sa rezultatima doktorske disertacije na temu ekonomije kancera u centralnoj Srbiji, gde je učešće lekova u troškovima bilo 72% [98].

Pored toga rezultati studije sprovedene u Rusiji, takođe ukazuju na visoko učešće lekova (70%) u direktnim troškovima [61].

U analizu je bilo uključeno šest DRG šifri, a najveći troškovi su bili u grupama J62A (maligna bolest dojke, sa KK) i J62B (maligna bolest dojke, bez KK), zbog najvećeg utroška lekova u ovim grupama. Nasuprot tome, DRG šifre u švedskoj studiji, koje su se odnosile na malignu bolest dojki sa ili bez komplikacija su činile svega 30% troškova hospitalizacije, dok su najveće učešće imale DRG šifre koje su obuhvatale hirurške procedure [60]. Ovakav rezultat našeg istraživanja može biti posledica pojave novih, skupljih lekova za karcinom dojke u odnosu na protokole lečenja u 2002. godini u Švedskoj. Kada posmatramo MKB-10 šifre, najveći troškovi hospitalnog lečenja (ukoliko izuzmemo neoznačeni karcinom dojke), bili su pod šifrom C50.4 (zloćudni tumor gornjeg spoljašnjeg kvadranta dojke) i činili su trećinu ukupnih troškova. Ovakav rezultat je u skladu sa podatkom da se karcinom dojke najčešće javlja u gornjem spoljašnjem kvadrantu dojke [17].

Troškovi ambulantne nege su nakon troškova hospitalizacije imali najveće učešće u direktnim troškovima i procenjeni su na 716 hiljada evra (14%). Lidgren et al. [60] su procenili značajno veći udeo troškova ambulantne nege u direktnim troškovima (32%), međutim oni su u tu grupu troškova obuhvatili i troškove pregleda u bolničkim ambulantama, dok su u našem istraživanju ti troškovi pripadali bolničkim troškovima. Služba laboratorijske dijagnostike (43%) je imala najveće učešće u troškovima ambulantne nege, a nakon toga služba opšte medicine (25%). Troškovi službe kućnog lečenja su bili na trećem mestu (13%), što ukazuje na veliki broj pacijentkinja koje nisu bile u mogućnosti da posete ambulantu. Studija sprovedena u Kaliforniji je slično procenila udeo troškova kućnog lečenja (19%), dok su na prvom mestu bili troškovi ambulantnih pregleda kod lekara opšte prakse [69].

Uvidom u elektronske podatke DZ NS o broju propisanih recepata na dijagnozu bolesti C50 i konsultacijom stručnjaka, zaključeno je da su najčešće ambulantno propisivani lekovi bili: tamoksifen, anastrozol, letrozol i eksemestan. Ovi preparati spadaju u grupu lekova namenjenih lečenju HR+ karcinoma dojke, koji je najčešći tip karcinoma dojke [37]. Procenjeno je da su ambulantno propisani lekovi imali udeo od 9% u direktnim troškovima, a do istog rezultata su došli i Lidgren et al. [60].

Pojam indirektnih troškova je i dalje tema diskusije, u pogledu šta sve indirektni troškovi uključuju i na koji način se procenjuju. Sveobuhvatna definicija indirektnih troškova se odnosi na izgublenu produktivnost zbog morbiditeta (privremeno ili trajno odsustvo sa posla) i mortaliteta (prevremena smrt) [3]. Studije često analiziraju samo indirektnu troškovu zbog morbiditeta [61] [63] ili samo troškovu zbog mortaliteta [67] [69] [70], dok su u naše istraživanje bile uključene obe grupe indirektnih troškova po uzoru na studije sprovedene u Švedskoj, Španiji, Južnoj Koreji i Japanu [60, 65, 71, 72]. Procena indirektnih troškova u našoj studiji je bila zasnovana na pristupu teoriji ljudskog kapitala, koji se najčešće koristi u studijama troškova bolesti, uključujući i mnoge studije koje su analizirale troškove karcinoma dojke [60-62, 66, 69-72]. Kritičari metode ljudskog kapitala, ističu da osobe koje su privremeno izostale sa posla, mogu nadoknaditi izgublenu produktivnost po povratku sa bolovanja, kao i da ih u periodu odsustva kolege mogu zameniti u određenim zadacima. U slučaju prevremene penzije ili smrti, radnika može zameniti nezaposlena osoba, kao što predviđa metod troškova zamene, koji se koristi kao alternativni metod i znatno niže procenjuje indirektnu troškovu od metode ljudskog kapitala [47]. Autori studija sprovedenih u Španiji i Rusiji su procenili indirektnu troškovu karcinoma dojke pomoću obe metode, pri čemu su procenjeni troškovi zasnovani na FCM iznosili svega 4% troškova HCM u Španiji [65], a 7% u Rusiji [61].

Indirektni troškovi u Vojvodini su procenjeni na 9,95 miliona evra, odnosno 66,3% ukupnih troškova karcinoma dojke, što je u skladu sa rezultatima studija sprovedenih u Kaliforniji, Švedskoj, Iranu, Japanu i Rusiji, gde je udeo indirektnih troškova bio viši od 60% [60, 61, 69, 70, 72]. Razlog ovako visokih indirektnih troškova bolesti je pre svega veliki broj radno sposobnih žena koje oboljevaju od karcinoma dojke [6].

Troškovi morbiditeta zbog privremenog odsustva su imali udeo od 20% u indirektnim troškovima i odnosili su se na troškove bolovanja, što je u skladu sa metodologijom i rezultatima studije sprovedene u Švedskoj (29%) [60]. Troškovi prevremene penzije su činili 50% indirektnih troškova, što je uporedivo sa zaključkom studija sprovedenih u Španiji (55%) [65] i Holandiji (52%) [62].

Troškovi mortaliteta su imali udeo od 30% u indirektnim troškovima, dok su u švedskoj studiji ovi troškovi imali značajno veći udeo (52%) [60]. Uzrok manjih troškova mortaliteta u našoj

studiji, može biti uključivanje stope zaposlenosti u procenu troškova, s obzirom da nisu sve umrle žene bile u radnom odnosu. Ova metodologija je preuzeta iz studija koje su istraživale troškove mortaliteta karcinoma dojke [67, 69-71].

Troškovi mortaliteta su bili najveći u starosnim grupama od 50 - 54 godine i od 45 - 49 godina, iako je najveći broj umrlih žena bio u starosnim grupama preko 55 godina. Razlog tome je veći broj izgubljenih produktivnih godina života kod mlađih žena, kao i veća stopa zaposlenosti. Daroudi et al. [70] su takođe procenili da su najveći troškovi zbog prevremene smrti u Iranu bili pre svega kod mlađih žena, a najveći u starosnoj grupi od 45 - 49 godina.

Troškovi morbiditeta i mortaliteta su diskontovani po stopi od 3% u skladu sa praksom procene troškova u farmakoekonomskim evaluacijama [3]. Varijacijom diskontnih stopa od 0% i 5%, u analizi osetljivosti, došlo je do značajnih promena u indirektnim troškovima, pre svega kod troškova zbog prevremene smrti. Uzrok tome je veliki uticaj diskontne stope kod računanja izgubljenih produktivnih godina života, posebno kod mlađih osoba, s obzirom na dug period diskontovanja. Kim et al. [71] su pomoću analize osetljivosti takođe uočili značajan uticaj na troškove mortaliteta zbog karcinoma dojke, varijacijom diskontnih stopa od 0%, 3% i 5%.

5.2. Troškovi i kvalitet života u različitim stadijumima karcinoma dojke

Prospektivni deo istraživanja je obuhvatio 175 pacijentkinja, koje su dolazile na pregled u ambulantu Klinike za internu onkologiju i za koje su pronađeni podaci u elektronskom sistemu IOV. Uključen broj pacijentkinja je mnogo veći u odnosu na neophodan broj za statističku analizu, koji je procenjen na 62 pacijentkinje, kako bi se što bolje uradila analiza podgrupa.

Tok lečenja obično prolazi kroz tri faze: inicijalnu (12 meseci nakon dijagnoze bolesti), kontinuiranu fazu i terminalnu fazu. Grupe u našem istraživanju su formirane tako da omoguće najpogodniju analizu kliničkih i ekonomskih parametara, sa približno podjednakom raspodelom pacijentkinja po grupama, po uzoru na studiju sprovedenu u Švedskoj [60].

Prosečna starost pacijentkinja je bila 61 godina, što odgovara prosečnoj starosti pacijentkinja na osnovu GLOBOCAN podataka o petogodišnjoj prevalenciji karcinoma dojke na svetskom nivou. Pacijentkinje kojima je dijagnoza postavljena u 2022. godini su činile 32% od ukupnog broja ispitanica, a njihova prosečna starost je iznosila 56 godina, što je takođe u skladu sa GLOBOCAN podacima o incidenciji bolesti [6].

Procena i poređenje troškova u različitim stadijumima je veoma važna za donošenje odluka o upotrebi novih tehnologija u lečenju i definisanju nacionalne strategije vezane za karcinom dojke.

Direktni troškovi karcinoma dojke su iznosili 14.135 evra po pacijentkinji i obuhvatali su troškove hospitalnog lečenja pacijentkinja na IOV u koje su bili uključeni i troškovi bolničkih lekova. Najviši direktni troškovi su registrovani u metastatskoj grupi i iznosili su 22.969 evra po pacijentkinji, a zatim u u inicijalnoj P fazi lečenja (9.373 evra po pacijentkinji). Ovakav rezultat je u skladu sa rezultatima studija sprovedenih u Nemačkoj, SAD, Saudijskoj Arabiji i Novom Zelandu [76-79]. U svim navedenim studijama troškovi su bili najviši u metastatskoj fazi bolesti, međutim troškovi su bili značajno veći u odnosu na naše istraživanje, a uzrok su pre svega više cene medicinskih usluga u odnosu na Srbiju. Kada poredimo rezultate našeg istraživanja sa rezultatima preglednog članka iz 2018. godine, koji je obuhvatio 20 studija (15 iz zemalja sa visokim dohotkom i 5 iz zemalja sa niskim i srednjim dohotkom), zaključujemo da su troškovi u metastatskoj fazi komparabilni sa iznosima u većini zemalja, osim SAD i Kanade gde su procenjeni troškovi bili neuporedivo veći [80].

Troškovi u kontinuiranoj S fazi su bili značajno niži u odnosu na metastatsku i inicijalnu fazu, što je logično s obzirom da se najveći deo dijagnostičkih i terapijskih procedura dešava u prvoj godini nakon dijagnoze ili tokom metastatske faze bolesti. Međutim, troškovi u S fazi su iznosili 6.339 evra po pacijentkinji, što i dalje predstavlja značajan iznos i pokazuje da karcinom dojke predstavlja veliko ekonomsko opterećenje za zdravstveni sistem u svim fazama bolesti.

Indirektni troškovi karcinoma dojke su obuhvatali troškove nastale zbog privremenog ili trajnog odsustva sa posla i iznosili su 3.294 evra po pacijentkinji, odnosno svega 19% ukupnih troškova. Niže učešće indirektnih troškova u odnosu na retrospektivni deo studije se može objasniti činjenicom da u prospektivnom delu nisu bili uključeni troškovi mortaliteta.

Pacijentkinje su najčešće koristile bolovanje u inicijalnoj fazi bolesti, što je posledica velikog broja procedura tokom prve godine nakon otkrivanja karcinoma, dok su izostanci sa posla znatno ređi u kontinuiranoj fazi bolesti. Lidgren et al. [75] su takođe zaključili da su troškovi bolovanja najveći u inicijalnoj fazi, a najmanji u kontinuiranoj fazi karcinoma dojke.

Troškovi prevremene penzije su bili najveći u metastatskoj fazi, što ukazuje da je uznapredovala faza bolesti, povezana sa znatnim smanjenjem radnih kapaciteta. Ovi rezultati su uporedivi sa rezultatima studije sprovedene u Švedskoj, gde su takođe pacijentkinje u metastatskoj fazi najčešće odlazile u invalidsku penziju zbog karcinoma dojke [75].

Naša studija nije razmatrala troškove koji nastaju usled smanjene produktivnosti nakon povratka na posao, kao ni troškove izgubljene produktivnosti davalaca nege. Ove troškove su procenili Lyszczarz et al. [66] i činili su 28,7% indirektnih troškova karcinoma dojke u 2014. godini u Poljskoj, što ukazuje na važnost procene i ovih troškova u narednim istraživanjima.

Ukupni troškovi karcinoma dojke su u proseku iznosili 17.429 evra po pacijentkinji, a najviši su bili u metastatskoj grupi (27.117 evra po pacijentkinji), što nam sugerise da nacionalna strategija treba da bude usmerena ka prevenciji karcinoma dojke i otkrivanju u ranoj fazi.

Metode procene kvaliteta života povezanog sa zdravljem su tema diskusije među stručnjacima, u kojoj deo stručne javnosti zagovara upotrebu socijalnih tarifa, odnosno unapred pripremljene setove vrednosti zasnovane na stanju društva u celini, dok drugi deo stručnjaka tvrdi da samo pacijent može direktno da proceni svoje individualno zdravstveno stanje [54].

Kako bismo sagledali obe perspektive, u našem istraživanju je korišćen EQ-5D-3L, generički standardizovan upitnik, koji se često upotrebljava u farmakoekonomskim evaluacijama i sastoji iz dva dela, EQ-5D-3L indeksa i VAS skora [56].

Postojala je statistički značajna korelacija između dva metoda procene. Vrednost EQ-5D-3L indeksa u M grupi je iznosila 0,646, a VAS skor 65,4 i statistički su se značajno razlikovali od grupe P i grupe S.

Prema rezultatima naše studije, kvalitet života je najviše narušen u metastatskoj fazi karcinoma dojke, što je uporedivo sa rezultatima većine studija koje su izučavale kvalitet života u različitim fazama karcinoma dojke [81-83, 85, 87]. Lidgren et al. [81] su takođe koristili EQ-

5D-3L upitnik na uzorku od 361 pacijentkinje u Švedskoj i izračunali su da vrednost EQ-5D-3L indeksa u metastatskoj grupi iznosi 0,685. Najveći uzročnici narušenog kvaliteta života su bili bol/nelagodnost i uznemirenost/potištenost, što se poklapa sa rezultatima našeg istraživanja. Verrill et al. [83] su koristili EQ-5D-5L upitnik sa pet dimenzija i pet nivoa gradacije za ispitivanje kvaliteta života u različitim stadijumima HER2-pozitivnog karcinoma dojke u Velikoj Britaniji. Izračunali su vrednost EQ-5D-5L indeksa od 0,695 u metastatskoj grupi, a VAS skor je iznosio 65,82, pri čemu su postojale statistički značajne razlike u odnosu na grupe sa ranim karcinomom dojke. Za razliku od pacijentkinja u našem istraživanju, u ovoj studiji su najčešći problemi sa kvalitetom života bili vezani za brigu o sebi i uobičajene aktivnosti.

Istraživanja sprovedena u Litvaniji [82] i Brazilu [85], u kojima je korišćen EORTC QLQ-C30 specifični upitnik za ispitivanje kvaliteta života obolelih od karcinoma dojke, ukazali su da je kvalitet života značajno više narušen kod uznapredovale faze bolesti, u pogledu fizičkog statusa pacijentkinja, pre svega zbog prisutnog bola. Međutim, nasuprot rezultatima naše studije nisu postojale statistički značajne razlike u emocionalnom aspektu.

Pored toga, autori studije sprovedene u SAD su zaključili da se kvalitet života značajno narušava sa većim brojem komorbiditeta, progresijom bolesti i hirurškim komplikacijama, što sugeriše da bi u budućim istraživanjima trebalo uraditi detaljniju analizu podgrupa vezano za tip karcinoma i terapijski tretman [87].

Dva pregledna članka koji su obuhvatili 75 studija u Latinskoj Americi i Karibima [84], odnosno 33 studije u zemljama Bliskog istoka [86], su takođe razmatrali različite faktore koji utiču na kvalitet života obolelih od karcinoma dojke i zaključili da je kvalitet života najviše narušen u uznapredovaloj fazi bolesti. U preglednom članku Gonzalez et al. [84] su uočili značajnu razliku u kvalitetu života ne samo u grupi sa metastatskim karcinomom, već i u grupi koja je primala aktivan tretman koji je podrazumevao hiruršku intervenciju, radioterapiju ili hemioterapiju u prethodnih 6 meseci, u odnosu na pacijentkinje u kontinuiranoj fazi lečenja. U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između grupe P i grupe S, čak su pacijentkinje u grupi S u većem procentu prijavile probleme sa pokretljivošću i bolom u odnosu na P grupu. Jedan od razloga ovakvih rezultata može biti značajno veći prosek godina pacijentkinja u grupi S (64,7 godina) u odnosu na grupu P (57,6). Pacijentkinje u grupi P su u

mного većem procentu prijavile probleme sa uznemirenošću/potištenošću, što je očekivano, s obzirom na to da im je skoro dijagnostikovano karcinom i da je potrebno duže vreme da osoba psihološki obradi tu informaciju. El Haidari et al. [86] su pored kliničkih faktora, analizirali i socio-demografske faktore koji utiču na kvalitet života. Rezultati su pokazali da je kvalitet života bolji kod zaposlenih osoba i osoba sa višim obrazovanjem. Naše istraživanje nije razmatralo uticaj socio-demografskih faktora na kvalitet života, ali to može biti preporuka za neka buduća istraživanja.

5.3. Ograničenja studije

1. Studija troškova bolesti bi trebalo u teoriji da obuhvati sve medicinske i nemedicinske troškove koji se odnose na posmatranu bolest. Međutim, u praksi postoje ograničenja u identifikaciji i merenju određenih troškova, zbog kojih u našem istraživanju nisu razmatrani direktni nemedicinski troškovi (transfer bolesnika, neformalna nega, čuvanje dece, itd.), kao ni nematerijalni troškovi, poput patnje i bola, koji se veoma teško monetarno iskazuju.
2. U istraživanje nisu bili uključeni podaci iz privatnih laboratorija i poliklinika o broju analiza i procedura koje su pacijentkinje koristile u ovim ustanovama zbog karcinoma dojke. Procenjeno je da ovi troškovi ne utiču značajno na iznos ukupnih troškova.
3. Naša analiza je obuhvatila sve ambulantne troškove pacijentkinja sa dijagnozom C50 u 2019. godini u DZ NS, iako neke posete možda nisu bile primarno vezane za karcinom dojke. U troškove ambulantno propisanih lekova nisu bili uključeni antiemetici, analgetici i dijetetska suportivna terapija, s obzirom da nije postojala mogućnost procene udela u kom su navedene preparate koristili oboleli od karcinoma dojke. Troškovi ambulantne nege i ambulantno propisanih lekova nisu bili obuhvaćeni prospektivnim delom našeg istraživanja.

4. U prospektivni deo istraživanja su bile uključene samo pacijentkinje koje su dolazile na ambulantni pregled na Kliniku za onkologiju, što potencijalno utiče na pristrasnost u selekciji, s obzirom da pacijentkinje sa najtežom kliničkom slikom koje su vezane za postelju na odeljenjima ili kod kuće nisu učestvovalе u ispitivanju.

Uprkos ovim ograničenjima, koja su karakteristična za oblast zdravstvene ekonomije, ovo je prema dostupnim literaturnim podacima, prva sveobuhvatna studija ukupnih troškova karcinoma dojke u Srbiji i može predstavljati osnov za neka buduća istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

Karcinom dojke je bolest koja predstavlja veliko finansijsko opterećenje kako za zdravstveni sistem, tako i za društvo, posebno u metastatskoj fazi. Sprovedenjem ovog istraživanja, stečen je bolji uvid u metodologiju za procenu direktnih i indirektnih troškova karcinoma dojke, kao i metodologiju za procenu troškova i kvaliteta života u različitim fazama karcinoma dojke, koja će se koristiti u nekim narednim istraživanjima. Rezultati ovog istraživanja mogu dati značajne smernice donosiocima odluka u sistemu zdravstvene zaštite, u smislu bolje alokacije ograničenih resursa na strategije prevencije i ranog otkrivanja karcinoma dojke, čime bi se doprinelo smanjenju troškova i poboljšanju kvaliteta života. Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Ukupni troškovi karcinoma dojke u Vojvodini u 2019. godini iznose 1,77 milijardi rsd (15 miliona evra), odnosno 0,12% BDP-a Vojvodine.
2. Indirektni troškovi imaju udeo od 66,3% u ukupnim troškovima, a polovinu indirektnih troškova čine troškovi zbog prevremene penzije. Najveći udeo u direktnim troškovima imaju troškovi hospitalnog lečenja (76%).
3. Troškovi karcinoma dojke su najviši u metastatskoj fazi bolesti i iznose prosečno 27.117 evra po pacijentkinji.
4. Kvalitet života povezan sa zdravljem pacijentkinja sa karcinomom dojke je najviše narušen u metastatskoj fazi bolesti, a najčešći problemi se odnose na uznemirenost/potištenost i bol/nelagodnost. EQ-5D-3L indeks u M grupi iznosi 0,646, a VAS skor 65,4, pri čemu postoji statistički značajna razlika u odnosu na grupe P i S, kod oba metoda procene.

7. LITERATURA

1. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165–74.
2. European Cancer Information System [homepage on the Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Torrance CW, Dix Smith M. Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, N.J.: ISPOR; 2003.
4. Roine E, Färkkilä N, Sintonen H, Taari K, Roine RP, Saarto T. Costs in different states of breast cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(1):353-9.
5. Byler S, Goldgar S, Heerboth S, Leary M, Housman G, Moulton K, et al. Genetic and epigenetic aspects of breast cancer progression and therapy. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1071-7.
6. The International Agency for Research on Cancer (IARC) [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
8. Institut za javno zdravlje Vojvodine [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 19]. Available from: <http://izjzv.org.rs/>
9. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(4):651-72.
10. Konduri S, Singh M, Bobustuc G, Rovin R, Kassam A. Epidemiology of male breast cancer. *Breast.* 2020;54:8-14.
11. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019:543-61.
12. Beaber EF, Malone KE, Tang MT, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev.* 2014;23(5):755-64.

13. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *Jama*. 2003;290(10):1331-6.
14. Osborn MP, Boolbol SK. Breast anatomy and development. In: Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 44-61
15. Terese Winslow LLC [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 19]. Available from: <https://www.teresewinslow.com/breast-related>
16. Abdou Y, Gupta M, Asaoka M, Attwood K, Mateusz O, Gandhi S, et al. Left sided breast cancer is associated with aggressive biology and worse outcomes than right sided breast cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):1-9.
17. Li Y, Wang S, Yang W, Liu H. Prognostic significance of molecular subtype, metastatic site and primary tumor surgery for survival in primary metastatic breast cancer: A SEER-based study. *Medicine*. 2021;100(27):e26619.
18. Chan S, Chen JH, Li S, Chang R, Yeh DC, Chang RF, et al. Evaluation of the association between quantitative mammographic density and breast cancer occurred in different quadrants. *BMC cancer*. 2017;17(1):274.
19. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Sira-verzija-vodica-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-rakodojke.pdf>
20. Helvie MA, Patterson SK. Chapter 11: Imaging Analysis: Mammography. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 203-4.
21. Kancelarija za skrining raka [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 17]. Available from: <https://www.skriningsrbija.rs/srl/dokumenta/nacionalni-programi/>
22. Sedgwick LE. Chapter 12: Imaging Analysis: Ultrasonography. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 242.

23. Sung JS, Comstock CE. Chapter 15: Image-Guided Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 286-8.
24. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):524-41.
25. Jovicevic A, Ristic S, Mandic V, Jovicevic D, Rajovic T, Stojanovic-Rundic S, et al. Factors influencing participation in breast cancer opportunistic screening in Belgrade, Serbia. *J buon*. 2018;23(3):706-12.
26. European Society For Medical Oncology (ESMO) [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 19]. Available from:
<https://www.esmo.org/content/download/50502/936910/1/SR-Karcinom-Dojke-Vodic-za-Pacijente.pdf>
27. Dillon D, Guidi AJ, Schnitt SJ. Chapter 25: Pathology of Invasive Breast Cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 609-41.
28. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. 2011;10:31.
29. Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(6):351-75.
30. Tsang J, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27-35.
31. Malter W, Kirn V, Mallmann P, Kraemer S. Oncoplastic breast reconstruction after IORT. *Transl Cancer Res*. 2014;3(1):74-82.
32. Jones C, Lancaster R. Evolution of operative technique for mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):835-44.
33. Petit JY, Rietjens M, Lohsiriwat V, Rey P, Garusi C, De Lorenzi F, et al. Update on breast reconstruction techniques and indications. *World J Surg*. 2012;36:1486-97.
34. Ozyigit G, Gultekin M. Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World J Clin Onco*. 2014;5(3):425.

-
35. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
 36. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortes J, De Azambuja E, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
 37. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama.* 2019;321(3):288-300.
 38. Krop IE, Winer EP. Chapter 46: Adjuvant and Preoperative Systemic Therapy for HER2-Positive Breast Cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1043-61.
 39. Corti C, Giugliano F, Nicolò E, Ascione L, Curigliano G. Antibody–drug conjugates for the treatment of breast cancer. *Cancers.* 2021;13(12):2898.
 40. Mayer IA, Arteaga CL. Chapter 75: Newer Targeted Therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1522-40.
 41. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33.
 42. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-40.
 43. Sabo A, Horvat O, Milijašević B. *Osnovi farmakoekonomije i farmakoepidemiologije.* Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2020.
 44. Oderda GM. The importance of perspective in pharmacoeconomic analyses. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002;16(4):65-9.
 45. Wertheimer A. Definitions and basic concepts. In: Pradelli L, Wertheimer A. *Pharmacoeconomics. Principles and Practice.* Torino, Italy: SEEd; 2012. p. 20-6.
 46. DSG portal [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://site.zus.rfzo.rs/dsg/>
-

-
47. Krol M, Brouwer W. How to estimate productivity costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:335-44.
 48. Attema AE, Brouwer WB, Claxton K. Discounting in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36:745-58.
 49. Bhowmik D, Duraiavel S, Rajalakshmi AN, Kumar S. Pharmacoeconomics-a Review. *Pharmacy*. 2014;9:672-5.
 50. Segel JE. Cost-of-illness studies - a primer. RTI-UNC center of excellence in health promotion economics. 2006;1:39.
 51. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis - principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in health*. 2014;17(1):5-14.
 52. Mauskopf J, Annemans L. Budget impact analysis. In *Pharmacoeconomics: from theory to practice*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021. p.137-52
 53. Muragundi PM, Naik A, Sreedhar D, Ligade VS, Udupa N. Essentials of Pharmacoeconomics. *Indian J Hosp Pharm*. 2013;50:143-6.
 54. Gurková E. Issues in the definitions of HRQoL. *Journal of Nursing, Social Studies, Public Health and Rehabilitation*. 2011;3(4):190.
 55. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:365-84.
 56. EuroQol Group [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://euroqol.org/>
 57. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE open medicine*. 2016;4:2050312116671725
 58. EORTC [homepage on the Internet]. [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>
 59. FACIT [homepage on the Internet]. [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://www.facit.org/measures/FACT-B>
 60. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B. Cost of breast cancer in Sweden in 2002. *Eur J Health Econ*. 2007;8:5-15.
-

61. Ignatyeva V, EV D, Avxentyeva M, Omelyanovskiy VV. The Economic Burden of Breast Cancer in Russia. *Value in Health*. 2017;20(9):A428.
62. Vondeling GT, Menezes GL, Dvortsin EP, Jansman FG, Konings IR, Postma MJ, et al. Burden of early, advanced and metastatic breast cancer in the Netherlands. *BMC Cancer*. 2018;18(1):262.
63. Mennini FS, Trabucco Aurilio M, Gazzillo S, Nardone C, Sciattella P, Marcellusi A et al. An analysis of the social and economic costs of breast cancer in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9005.
64. Rachas A, Gastaldi-Ménager C, Denis P, Barthélémy P, Constantinou P, Drouin J, et al. The economic burden of disease in France from the National Health Insurance Perspective: The healthcare expenditures and conditions mapping used to prepare the French social security funding act and the public health act. *Med Care*. 2022;60(9):655.
65. Oliva J, Lobo F, López-Bastida J, Zozaya N, Romay R. Indirect costs of cervical and breast cancers in Spain. *Eur J Health Econ*. 2005;6:309-13.
66. Lyszczarz B, Nojszewska E. Productivity losses and public finance burden attributable to breast cancer in Poland, 2010–2014. *BMC Cancer*. 2017;17(1):676.
67. Bencina G, Chami N, Hughes R, Weston G, Baxter C, Maciejczyk A, et al. Breast cancer-related mortality in Central and Eastern Europe: years of life lost and productivity costs. *J Med Econ*. 2023:1-4.
68. Mariotto AB, Robin Yabroff K, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):117-28.
69. Max W, Sung HY, Stark B. The economic burden of breast cancer in California. *Breast Cancer Res Trea*. 2009;116:201-7.
70. Daroudi R, Sari AA, Nahvijou A, Kalaghchi B, Najafi M, Zendehtdel K. The economic burden of breast cancer in Iran. *Iran J Public Health*. 2015;44(9):1225.
71. Kim YA, Oh IH, Yoon SJ, Kim HJ, Seo HY, Kim EJ, et al. The economic burden of breast cancer in Korea from 2007-2010. *Cancer Res Treat*. 2015;47(4):583-90.
72. Matsumoto K, Haga K, Kitazawa T, Seto K, Fujita S, Hasegawa T. Cost of illness of breast cancer in Japan: trends and future projections. *BMC Res Notes*. 2015;8:539.

-
73. Euro Dollar Exchange Rate (EUR USD) - Historical Chart [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://www.macrotrends.net/2548/euro-dollar-exchange-rate-historical-chart>
 74. World Bank, GDP data [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?end=2021&start=1960&view=chart>
 75. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(2):223-31.
 76. Khan SA, Hernandez-Villafuerte K, Hernandez D, Schlander M. Estimation of the stage-wise costs of breast cancer in Germany using a modeling approach. *Front. Public Health* 2023;10:946544.
 77. Grady I, Grady S, Chanisheva N. Long-term cost of breast cancer treatment to the United States Medicare Program by stage at diagnosis. *Eur J Health Econ*. 2021;22(9):1365-70.
 78. Alghamdi A, Balkhi B, Alqahtani S, Almotairi H. The economic burden associated with the management of different stages of breast cancer: a retrospective cost of illness analysis in Saudi Arabia. *Healthcare*. 2021;9(7):907.
 79. Lao C, Mondal M, Kuper-Hommel M, Campbell I, Lawrenson R. Differences in breast cancer costs by cancer stage and biomarker subtype in New Zealand. *Pharmacoecon Open*. 2022;6(4):539-48.
 80. Sun L, Legood R, dos-Santos-Silva I, Gaiha SM, Sadique Z. Global treatment costs of breast cancer by stage: a systematic review. *PloS One*. 2018;13(11):e0207993.
 81. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073-81.
 82. Ivanauskienė R, Kregždytė R, Padaiga Ž. Evaluation of health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicina*. 2010;46(5):351.
 83. Verrill M, Wardley AM, Retzler J, Smith A, Bottomley C, Dhochartaigh SI et al. Health-related quality of life and work productivity in UK patients with HER2-positive breast cancer: a cross-sectional study evaluating the relationships between disease and treatment stage. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:353.
-

-
84. Gonzalez L, Bardach A, Palacios A, Peckaitis C, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, Augustovski F. Health-Related Quality of Life in Patients with Breast Cancer in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(5):e794-806.
 85. Medina JD, de Araujo Trugilho I, Mendes GN, Silva JG, da Silva Paiva MA, et al. Advanced clinical stage at diagnosis of breast cancer is associated with poorer health-related quality of life: a cross-sectional study. *Eur J Breast Health*. 2019;15(1):26.
 86. El Haidari R, Abbas LA, Nerich V, Anota A. Factors associated with health-related quality of life in women with breast cancer in the Middle East: a systematic review. *Cancers*. 2020;12(3):696.
 87. Park J, Rodriguez JL, O'Brien KM, Nichols HB, Hodgson ME, Weinberg CR, et al. Health-related quality of life outcomes among breast cancer survivors. *Cancer*. 2021;127(7):1114-25.
 88. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(4):327.
 89. Narodna Banka Srbije [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: https://www.nbs.rs/sr/finansijsko_trziste/medjubankarsko-devizno-trziste/kursna-lista/prosecni-kursevi/index.html
 90. Službeni glasnik RS, broj 78/19 [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: demo.paragraf.rs/demo/combined/Old/t/t2019_11/t11_0022.htm
 91. Srbija popis 2022 [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://popis2022.stat.gov.rs/sr-Latn/>
 92. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/maligniTumoriURepubliciSrbiji2019.pdf>
 93. IQVIA [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.iqvia.com/>
 94. Republički zavod za statistiku [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.stat.gov.rs/sr-latn/>
-

-
95. Republički fond za penzijsko i invalidsko osiguranje [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.pio.rs/sr/godishni-bilten>
 96. Li S, Wang M, Liu L, Chen G. Which approach is better in eliciting health state utilities from breast cancer patients? Evidence from mainland China. *Eur J Cancer Care*. 2019;28(2):e12965.
 97. Rupel VP, Srakar A, Rand K. Valuation of EQ-5D-3L health states in Slovenia: VAS based and TTO based value sets. *Zdr Varst*. 2019;59(1):8-17.
 98. Dagović A. Ekonomija kancera - procena obrazaca potrošnje zdravstvenih usluga i uticaja na budžet [disertacija]. Fakultet medicinskih nauka: Univerzitet u Kragujevcu; 2016.
 99. Kovačević A, Dragojević-Simić V, Rančić N, Jurišević M, Gutzwiller F, Matter-Walstra K, et al. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(4):334-41.
 100. Republički fond za zdravstveno osiguranje [homepage on the Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

8. SPISAK SKRAĆENICA

ADC - antitelo-lek konjugat (eng. antibody-drug conjugate)

BDP - bruto domaći proizvod

BIA - analiza uticaja na budžet (eng. Budget Impact Analysis)

BRCA - (eng. Breast cancer gene)

CBA - analiza odnosa troškova i dobiti (eng. Cost-Benefit Analysis)

CDK - (eng. Cyclin-dependent kinase)

CEA - analiza odnosa troškova i efektivnosti (eng. Cost-Effectiveness Analysis)

CMA - analiza minimizacije troškova (eng. Cost-Minimization Analysis)

CNB - biopsija širokom iglom (eng. Core needle biopsy)

COI - analiza troškova bolesti (eng. Cost of Illness)

CUA - analiza odnosa troškova i korisnosti (eng. Cost-Utility Analysis)

DNK - dezoksiribonukleinska kiselina

DSG - dijagnostički srodna grupa

DZ NS - Dom zdravlja Novi Sad

EORTC - (eng. European Organization for Research and Treatment)

ER - estrogenski receptori

EU - Evropska unija (eng. European Union)

FACT-B - (eng. Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast)

FCM - metod troškova zamene (eng. Friction Cost Method)

FNA - biopsija tankom iglom (eng. Fine needle aspiration)

HCM - metod humanog kapitala (eng. Human Capital Method)

HER2 - (eng. Human Epidermal Growth Factor)

HRQoL - kvalitet života povezan sa zdravljem (eng. Health-related quality of life)

IARC - Međunarodna agencija za istraživanje raka

IOV - Institut za onkologiju Vojvodine

IZJZS - Institut za javno zdravlje Srbije

IZJZV - Institut za javno zdravlje Vojvodine

LHRH - (eng. Luteinizing hormone-releasing hormone)

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti

MR - magnetna rezonanca

mTOR - (eng. mammalian target of rapamycin)

NBS - Narodne banke Srbije

OUH - osnovni uzrok hospitalizacije

PARP - (eng. poly adenosine diphosphate-ribose polymerase)

PgR - progesteronski receptori

PIK3CA - (eng. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha)

PIO - Republički fond za penzijsko i invalidsko osiguranje

RFZO - Republički fond za zdravstveno osiguranje

RZS - Republički zavod za statistiku

SAD - Sjedinjene Američke Države

SD - standardna devijacija

SF-36 - (eng. Short Form Health Survey)

TNBC - (eng. Triple Negative Breast Cancer)

TNM - (eng. Tumor-Node-Methastases)

TTO - (eng. Time Trade-Off)

UZ - ultrazvuk

VAB - vakuum asistirana biopsija (eng. Vacuum assisted biopsy)

VAS - vizuelno-analogna skala

9. PRILOZI

Prilog 1. Informacija za ispitanike

Poštovana,

Karcinom dojke je najčešća vrsta malignog tumora kod žena, kako u svetu, tako i kod nas. Zahvaljujući ranom otkrivanju karcinoma dojke i napretku medicinskih tretmana, produžen je životni vek obolelih od ove teške bolesti. Pored preživljavanja izuzetno je važan i kvalitet života pacijenata, kao i optimalna alokacija ograničenih resursa. Brojni činioci imaju uticaj na kvalitet života i visinu troškova, poput same dijagnoze, stadijuma bolesti i vrste lečenja, odnosno neželjenih efekata terapije.

Pozivamo Vas da se uključite u ispitivanje koje se sprovodi na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, čiji je cilj procena kvaliteta života pacijenata i praćenje troškova u različitim stadijumima karcinoma dojke.

Posle razgovora o ispitivanju, ukoliko se odlučite da učestvujete, Vaša obaveza bila bi da odgovorite na pitanja ispitivača o kvalitetu Vašeg života, osnovnim demografskim podacima, kao i da dozvolite ispitivaču uvid u medicinski tok Vašeg lečenja karcinoma dojke.

Za kompletno popunjavanje upitnika bilo bi potrebno da odvojite oko 15 min Vašeg vremena.

U ovom ispitivanju ne morate da učestvujete i to je Vaša slobodna odluka. Ukoliko ne budete učestvovali Vaša odluka neće uticati na bilo koju sadašnju, ili buduću medicinsku negu koja Vam se pruža.

Čak i ukoliko se saglasite da učestvujete u ispitivanju, možete se povući iz ispitivanja u bilo kom trenutku ispitivanja, bez davanja bilo kakvog objašnjenja.

Vaše pravo je da zatražite sve dodatne informacije pre nego što donesete odluku o pristupanju ispitivanju.

Vaše ime i prezime, kao i svi podaci o Vašem učešću u ovom ispitivanju su poverljivi i neće biti objavljeni. Svi dobijeni podaci u ovom ispitivanju korišće se samo za analizu u naučne svrhe.

U slučaju da se slažete sa učešćem u ispitivanju molimo Vas da potpišete Informisani pristanak koji je u prilogu.

U bilo kom trenutku možete tražiti dodatne informacije o ispitivanju na telefon 063/503-932.

S poštovanjem,

Mag. farm. Marko Milović

Prilog 2. Informisani pristanak ispitanika

Upoznata sam o cilju i načinu ispitivanja koje se sprovodi na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, o kvalitetu života pacijenata i praćenju troškova u različitim stadijumima karcinoma dojke. Zadovoljna sam odgovorima na pitanja u vezi sa ispitivanjem i njegovim izvođenjem, koje sam postavila.

Iz ovog ispitivanja ne očekujem nikakvu materijalnu korist, a iz ispitivanja mogu da istupim u svakom trenutku bez bojazni da ću u daljem tretmanu snositi bilo kakve posledice.

Pročitala sam i u potpunosti sam razumela priloženu Informaciju za ispitanike i dajem svoj dobrovoljni pristanak za učešće u ispitivanju.

POTPIS ISPITANIKA

POTPIS ISPITIVAČA

MESTO I DATUM: _____

Prilog 3. Socio-demografski upitnik

1. Koje godine ste rođeni? _____

2. Koje godine Vam je uspostavljena dijagnoza karcinoma dojke? _____

3. Koji je Vaš najviši stečeni nivo obrazovanja? (zaokružite jedan odgovor)
 - a) Osnovna škola
 - b) Srednja škola
 - c) Fakultet
 - d) Ostalo _____

4. Koji je Vaš radni status? (zaokružite jedan odgovor)
 - a) Nezaposlena
 - b) Zaposlena
 - c) Penzionerka

5. Ukoliko ste u penziji, koji je bio osnov za dobijanje penzije? (zaokružite jedan odgovor)
 - a) Godine života i/ili staža
 - b) Karcinom dojke
 - c) Druga bolest
 - d) Ostalo _____

6. Ukoliko ste zaposleni, da li ste i koliko dana odsustvovali sa posla zbog karcinoma dojke u protekla **3 meseca**? (upišite broj dana ako ste odsustvovali)
 - a) da, odsustvovala sam _____ dana
 - b) nisam odsustvovala

Prilog 4. EQ-5D-3L upitnik

Molimo vas da obeležavanjem jedne kockice u svakoj od donjih grupa izaberete izjavu koja najbolje opisuje vaše zdravstveno stanje danas.

Pokretljivost

Nemam problema sa kretanjem

Imam nekih problema pri kretanju

Vežan/a sam za postelju

Briga o sebi

Nemam problema sa brigom o sebi

Imam nekih problema pri kupanju ili oblačenju

Nisam u stanju da se sam/a okupam ili obučem

Uobičajene aktivnosti (npr. posao, učenje, kućni poslovi, porodične ili slobodne aktivnosti)

Nemam problema sa obavljanjem svojih uobičajenih aktivnosti

Imam nekih problema u obavljanju svojih uobičajenih aktivnosti

Nisam u stanju da obavljam svoje uobičajene aktivnosti

Bol / Nelagodnost

Ne osećam bol ili nelagodnost

Osećam umeren bol ili nelagodnost

Osećam krajnji bol ili nelagodnost

Uznemirenost / Potištenost

Nisam uznemiren/a ili potišten/a

Umereno sam uznemiren/a ili potišten/a

Krajnje sam uznemiren/a ili potišten/a

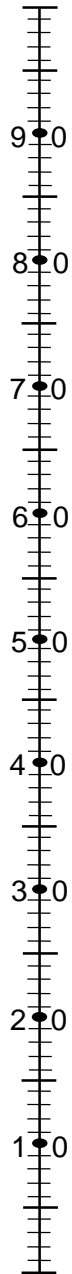
Da bismo pomogli ljudima da iskažu koliko je dobro ili loše njihovo zdravstveno stanje, nacrtali smo skalu (koja liči na termometar) na kojoj je najbolje stanje koje se može zamisliti označeno sa 100 a najgore stanje koje se može zamisliti označeno sa 0.

Želeli bismo da nam na skali pokažete koliko je vaše zdravstveno stanje danas dobro ili loše, po vašem mišljenju. Molimo vas da to učinite povlačenjem crte od donje crne kockice u kojoj piše „Vaše zdravstveno stanje danas“ do bilo koje tačke na skali koja najbolje opisuje koliko je vaše zdravstveno stanje danas dobro ili loše.

**Vaše
zdravstveno
stanje
danas**

Najbolje
zdravstveno
stanje koje se
može zamisliti

100



Najgore
zdravstveno
stanje koje se
može zamisliti

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Здравствена економија карцинома дојке у Војводини
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица б) Завод за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију, Медицински факултет Нови Сад в) Дом здравља Нови Сад
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије, Клиничка истраживања, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду
1. Опис података
<i>1.1 Врста студије</i> <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> Истраживање је реализовано као ретроспективно-проспективна једногодишња студија трошкова болести. У првом, ретроспективном делу истраживања, процењени су укупни трошкови карцинома дојке у Војводини у 2019. години, који су обухватили директне и индиректне трошкове. Трошкови су сагледани из друштвене перспективе, базирани на преваленцији болести. Други део истраживања је био проспективни део који је обухватио 175 пацијенткиња, подељене у три међусобно искључиве групе, у ком је извршена процена трошкова и квалитета живота повезаног са здрављем у различитим стадијумима карцинома дојке. У ту сврху коришћени су социо-демографски упитник и EQ-5D-3L стандардизован упитник.
<i>1.2 Врсте података</i> а) квантитативни б) квалитативни

1.3. Начин прикупљања података

- a) анкете, упитници, тестови
- б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи
- в) генотипови: навести врсту _____
- г) административни подаци: историје болести
- д) узорци ткива: навести врсту _____
- ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____
- е) текст, литературни изводи
- ж) мапа, навести врсту _____
- з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- a) Excel фајл, датотека .xlsx
- б) SPSS фајл, датотека .sav
- в) PDF фајл, датотека .pdf
- д) Текст фајл, датотека .docx
- е) JPG фајл, датотека .jpg
- ф) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли - **велики број варијабли**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.)

У проспективном делу истраживања је укључено 175 пацијенткиња, које су приликом доласка на преглед на Клинику за интерну онкологију ИОВ, попуниле упитнике. Пацијенткиње су само једном укључене у испитивање, иако су више пута долазиле на преглед у току истраживања.

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање, навести тип _____

ц) анализа текста, прикупљање података анализом доступне литературе.

д) остало: прикупљање података из електронских база установа, социо-демографски упитник и EQ-5D-3L стандардизовани упитник о квалитету живота.

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

EQ-5D-3L стандардизовани генерички упитник за процену квалитета живота повезаног са здрављем.

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
 - б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
 - в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
-

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података контролисан је применом различитих статистичких метода и поређењем са литературним подацима.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података вршена је вишеструком провером од стране кандидата и ментора.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs//searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **Трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак **МОРА** бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етички одбор Института за онкологију Војводине, 27.11.2020. (бр. 4/20/2-3489/2-4).

Комисија за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета Нови Сад, 18.12.2020. (бр. 01-39/298/1).

Етички одбор Дома здравља Нови Сад, 01.03.2022. (бр. 21/4-1).

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) **Подаци су анонимизирани**
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Марко Миловић, markomilovic1990@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Марко Миловић, markomilovic1990@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Марко Миловић, markomilovic1990@gmail.com