



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Утицај демографских, социо-економских и бихејвиоралних  
фактора ризика, клиничких карактеристика обољења и  
терапијских модалитета на исход лечења карцинома главе и  
врата**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментори:

**Проф. Др Милош Чанковић**

**Проф. Др Марија Јевтић**

Кандидат:

**Др Милан Тешић**

Нови Сад, 2021. године

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА<sup>1</sup>

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Милан Тешић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. Др Милош Чанковић, ванредни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Проф. Др Марија Јевтић, редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
Наслов рада:	Утицај демографских, социо-економских и бихејвиоралних фактора ризика, клиничких карактеристика обољења и терапијских модалитета на исход лечења карцинома главе и врата
Језик публикације (писмо):	Српски (ћирилица)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 132 Поглавља 9 Референци 342 Табела 56 Слика 3 Графикона 0 Прилога 7
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Јавно здравље
Кључне речи / предметна одредница:	Неоплазме главе и врата; Квалитет живота; Орално здравље; Исход лечења; Комбинација терапијских модалитета; Дугорочни нежељени ефекти терапије; Преживели од карцинома; Процена потреба; Анкете и упитници.
Резиме на језику рада:	<p style="text-align: center;"><u>Сажетак</u></p> <p><u>Увод:</u></p> <p>Карцином главе и врата (КГВ) представља малигне туморе порекла сквамозног епитела горњег аеродигестивног тракта. Због специфичности локализације тумора, КГВ негативно утиче на физичке структуре које су неопходне за нормалне функције (говор, жвакање, гутање, дисање и др.), а терапија може довести до деформитета који негативно утичу на психосоцијално функционисање појединца. Стога, од посебног је интереса евалуација биопсихосоцијалних последица КГВ, квалитета</p>

<sup>1</sup> Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности 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 корице се са тезом.

живота пацијената и одговарајуће терапије. Разумевањем ових последица у прилици смо да потенцијално дизајнирамо интервенције које смањују штетни утицај процеса ове болести.

#### Циљ студије:

Циљеви овог истраживања били су идентификација клиничких и терапијских група пацијената са значајно лошијом самопроценом димензија здравља, идентификација предиктора квалитета живота повезаног са здрављем, процена психометријских карактеристика ОНП-14 упитника код пацијената лечених од КГВ и утврђивање дугорочних и касних нежељених ефеката терапије како би се креирао „SNAP“ алат за процену потреба преживелих од КГВ и њихових неговатеља.

#### Материјал и методе студије:

У оквиру ове докторске дисертације, истраживање је обављено по типу студије пресека. Лични доживљај здравственог стања, као индивидуална перцепција и евалуација сопственог здравља пацијената, забележен је коришћењем стандардизованих упитника за самопроцену здравља, анкетањем испитаника. Основни подаци (демографски и социо-економски), здравствено стање и бихејвиоралне детерминанте здравља (стил живота) процењени су коришћењем Европског генеричког упитника у форми здравствене анкете (EHIS). Квалитет живота повезан са здрављем процењен је коришћењем два упитника Европске организације за истраживање и лечење карцинома - EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-N&N35. Утицај стања оралног здравља на квалитет живота пацијената са карциномом главе и врата процењен је коришћењем ОНП-14 упитника. Клиничке карактеристике обољења (локализација тумора и стадијум болести), подаци о току болести и лечењу забележени су из медицинске документације.

Подаци су били доступни за 345 КГВ пацијената (257 [74.5%] мушкараца; старости 30-92 године) из Службе за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничко болничког центра Земун, у Београду.

#### Резултати студије:

Испитаници са орофарингеалним карциномима (карциномима усне дупље и фаринкса) и карциномом ларинкса и испитаници код којих је тумор дијагностикован у III и IV стадијуму болести и који су лечени мултимодалном терапијом (хируршка и радиотерапија, хируршка и хемиотерапија и/или хируршка и радио и хемиотерапија) имали су значајно лошију самопроцену димензија здравља и квалитета живота у односу на пацијенте са карциномима друге локализације.

Идентификовано је пет група предикторских варијабли (демографски, бихејвиорални, социо-економски, психофизички и клинички/терапијски предиктори), које су имале значајан (старосна доб, ниво социјалне подршке, социјални контакт, ниво образовања, депресија, умор, присуство гастростоме, коморбидитети, лекови против болова и суплементи), умерен (брачни статус, пушење, сексуалност, време протекло од дијагнозе, трахеостома, нежељени ефекти радио и хемиотерапије) и низак (запослење/финансијске потешкоће, локализација тумора, учињена хируршка процедура, стадијум болести) утицај на квалитет живота КГВ пацијената.

	<p>Резултати факторске анализе потврдиле су да је ОНIP-14 једнодимензионални упитник оралног здравља са добрим психометријским особинама код пацијената са карциномом главе и врата. Крнобахов <math>\alpha</math> коефицијент био је 0.98, а кориговане корелације укупних ставки упитника биле су у распону од 0.77 до 0.93. Оцене ОНIP-14 упитника су биле повезане са очекиваним нивоима компромитованог оралног здравља услед стања усне дупље или предузетих терапијских поступака, на такав начин, да је скор упитника већи што је стање оралног здравља лошије и обрнуто. Пацијенти који су имали само операцију као терапијску процедуру и пацијенти са дијагностикованим I и II стадијумом болести имали су значајно ниже резултате ОНIP-14, у поређењу са пацијентима који су лечени мултимодалним типом терапије и дијагностикованим III/IV стадијумом болести (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> <p>Студијом су утврђени перзистентни дугорочни и касни нежељени ефекти узроковани комбиновањем терапијских модалитета, а најдужи забележен временски период од тренутка постављања дијагнозе до и даље присутних симптома био је пет година. На основу идентификованих нежељених ефеката терапије, креиран је и предложен за употребу у јавном здрављу, „SNAP“ алат, за процену потреба преживелих од КГВ и њихових неговатеља.</p> <p><u>Закључак:</u></p> <p>Спроведеном студијом, као део већег интервенцијског подухвата за процену квалитета живота (обједињавање свеукупне патологије свих локализација КГВ), утврђене су највунерабилније категорије испитаника - пацијенти са орофарингеалним карциномима и карциномом ларинкса и пацијенти у III и IV стадијуму болести.</p> <p>Идентификовано је 19 предиктора који имају значајан, умерен и низак утицај на квалитет живота пацијената са КГВ.</p> <p>Упитник ОНIP-14 има адекватан ниво поузданости, интерне конзистентности и валидности мерења утицаја стања оралног здравља код КГВ пацијената. Такође, упитник је у корелацији средњег до високог степена са функционалним скалама и скалама симптома EORTC упитника, указујући на то да што је функционисање испитаника ниже, а симптоми израженији, то је и већи скор ОНIP-14 (тј. здрава конвергентна валидност). С тим у вези, употреба ОНIP-14 упитника могла би да замени EORTC модул H&amp;N-35, посебно када је реч о мерењу оралног здравља или оралног квалитета живота као једног општег показатеља.</p> <p>Добијени подаци из студије, заједно са прикупљеним подацима других истраживача, омогућили су креирање „SNAP“ алата, како би се информације о потребама пацијената користиле за унапређење процедура и исхода лечења, планирања здравствене заштите КГВ пацијената и креирање јавно здравствених програма. Ти програми даље могу бити усмерени и ка оболелој групи и као општој популацији са утврђеним здравствено ризичним понашањем, чиме се може допринети у превенцији и спровођењу ефикаснијих мера здравственог васпитања на свим нивоима здравствене неге и заштите.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	10.09.2020.

Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	<p>Председник: Проф. Др Мирослав П. Илић, Редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Клиника за максилофацијалну хирургију КЦ-а Војводине.</p> <p>Члан: Доц. Др Соња Чанковић, Доцент, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, ИЗЈЗ Војводине, Центар за анализу, планирање и организацију здравствене заштите.</p> <p>Члан: Проф. Др Милан Б. Јовановић, Редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Клиника за ОРЛ и МФХ КБЦ-а Земун.</p> <p>Члан: Доц. Др Дејан Костић, Доцент, Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране, Институт за радиологију ВМА, Београд.</p> <p>Члан: Проф. Др Сања Бијеловић, Ванредни професор, Медицински факултет Универзитет у Новом Саду, ИЗЈЗ Војводине, Центар за хигијену и хуману екологију.</p>
Напомена:	

**KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>**

Document type:	Doctoral dissertation (PhD thesis)
Author:	Milan Tesic
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Associate Professor Miloš Čanković, PhD; Faculty of Medicine, University of Novi Sad Full Professor Marija Jevtić, PhD; Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	Impact of demographic, socio-economic and behavioral risk factors, clinical characteristics of the disease and therapeutic modalities on the outcome of head and neck cancer treatment
Language of text (script):	Serbian language (Cyrillic)
Physical description:	Number of: Pages 132 Chapters 9 References 342 Tables 56 Illustrations 3 Graphs 0 Appendices 7
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Public Health
Subject, Key words:	Head and Neck Neoplasms; Quality of Life; Oral Health; Treatment Outcome; Combined Modality Therapy; Long Term Adverse Effects; Cancer Survivors; Needs Assessment; Surveys and Questionnaires.
Abstract in English language:	<u>Abstract</u>  <u>Introduction:</u> Head and neck cancer (HNC) is a malignant tumor of squamous epithelium, arising from the upper aerodigestive tract. Due to the specificity of tumor site, HNC negatively affects the anatomical structures necessary for normal functions such as speech, chewing, swallowing, breathing, etc., and therapy can lead to deformities that negatively affect the psychosocial functioning of the individual. Therefore, the evaluation of the biopsychosocial

<sup>2</sup> 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.

consequences of HNC, quality of life of patients and appropriate therapy, is of crucial interest in this group. By understanding these consequences, we are able to potentially design interventions that reduces the harmful effects of this disease process.

Aim of the study:

The objectives of this study were to identify clinical and therapeutic groups of patients with significantly lower self-assessment of health dimensions, to identify predictors of health-related quality of life (HRQOL), to assess the psychometric characteristics of the OHIP-14 questionnaire in patients treated with the HNC, and to identify long-term and late term side effects of HNC therapy in order to create a Survivorship Needs Assessment Planning (SNAP) tool for survivors and their caregivers.

Material and methods of study:

Within this doctoral dissertation, the research was conducted as a cross-sectional study. Personal experience of health status, as an individual perception and evaluation of one's own health, was recorded by using standardized self-assessment questionnaires for health, by surveying respondents. Basic data (demographic and socio-economic), health status and behavioral determinants of health (lifestyle) were assessed using the European generic questionnaire, in the form of a health interview survey (EHIS). Health-related quality of life was assessed using two questionnaires from the European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC - QLQ-C30 and EORTC - QLQ-H&N35. The impact of oral health status on the quality of life of HNC patients was assessed using the OHIP-14 questionnaire. Clinical characteristics of the disease (tumor localization and stage), data on the course and treatment of HNC were recorded from the medical records of patients.

Data were available for 345 HNC patients (257 [74.5%] men; aged 30-92 years) from the Department of ENT and Maxillofacial surgery of the Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia.

Results:

Patients with oropharyngeal carcinomas (oral cavity and pharyngeal carcinomas) and laryngeal carcinomas and patients diagnosed in tumor stage III/IV and treated with multimodality treatment (surgery and radiotherapy, surgery and chemotherapy and/or surgery and radio and chemotherapy) had significantly lower self-assessment of health dimensions and quality of life (QoL) compared to patients with carcinomas of other localization.

Five groups of predictor variables (demographic, behavioral, socioeconomic, psychophysical and clinical/therapeutic) were identified, which had a significant (age, level of social support and social contact, level of education, depression, fatigue, presence of gastrostomy, comorbidities, use of pain medications and supplements), a moderate (marital status, smoking, sexuality, time elapsed since diagnosis, tracheostomy, side effects of radio and chemotherapy) and a low (employment/financial difficulties, tumor site and stage, surgical procedure) impact on quality of life of HNC patients.

The results of the factor analysis confirmed that OHIP-14 is a unidimensional oral health questionnaire with sound psychometric properties in patients with HNC. Cronbach's  $\alpha$  coefficient was 0.98, and the correlated item-total correlations ranged from 0.77 to 0.93. The OHIP-14 scores were likely linked to expected levels of compromised oral health due to the

	<p>condition of the oral cavity or the undertaken treatment, in such a way that an OHIP-14 score would be higher if oral health is more compromised and vice versa. Patients who had only surgery as a treatment procedure and patients diagnosed with tumor stage I/II had significantly lower OHIP-14 scores, compared with patients treated with multimodality treatment and diagnosed with tumor stage III/IV (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> <p>The study identified persistent long-term and late term side effects caused by combination of treatment modalities, and the longest recorded time period, from time of diagnosis to still-present symptoms, was five years. Based on the identified side effects of the treatment modality, a SNAP tool for assessing the survivorship needs of HNC survivors and their caregivers was created, and proposed for use in public health.</p> <p><u>Conclusion:</u></p> <p>Within this study, as part of a larger intervention to assess the quality of life of HNC patients (unification of the overall pathology of all tumor sites), the most vulnerable categories of patients were identified, group with oropharyngeal carcinomas (oral cavity and pharyngeal carcinomas) and laryngeal carcinomas and group diagnosed with stage III/IV cancer.</p> <p>Nineteen predictors have been identified that had a significant, a moderate and a low impact on the quality of life of patients with HNC.</p> <p>The OHIP-14 questionnaire provides adequate oral QoL assessments with sound internal consistency reliability and construct validity among HNC patients. In addition, the OHIP-14 correlated moderately to highly with the EORTC functioning scales and its symptom scales, indicating that the lower the functioning and higher the symptoms are, the greater the OHIP-14 score is (i.e., sound convergent validity). In this regard, the use of the OHIP-14 questionnaire could replace the EORTC module H&amp;N-35, especially when it comes to measuring oral health or oral QOL as a general indicator (i.e., score).</p> <p>The data obtained from this study, together with the data collected by other researchers, enabled the creation of SNAP tool. Thus, information on patients' needs would be used to improve treatment procedures and outcomes, planning health care of HNC patients, and the creation of public health programs. These programs can be further targeted at two groups, the affected HNC and a general population with established health risk behaviors, which can contribute to the prevention and implementation of more effective health education measures and care at all levels of health protection.</p>
Accepted on Scientific Board on:	10.09.2020.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	<p>President: Full Professor Miroslav P. Ilić, PhD; Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Clinic for Maxillofacial Surgery, Clinical Center of Vojvodina,</p> <p>Member: Assistant Professor Sonja Čanković, PhD; Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Institute of Public Health of Vojvodina, Center for Analysis, Planning and Organization of Health care.</p> <p>Member: Full Professor Milan B. Jovanović, PhD; Faculty of Medicine, University of Belgrade, Clinic for ENT and OMFS, Clinical Hospital Centre</p>



	<p>Zemun,</p> <p>Member: Assistant Professor Dejan Kostić, PhD; Faculty of Medicine, Military Medical Academy, University of Defense, Institute of Radiology, MMA, Belgrade,</p> <p>Member: Associate Professor Sanja Bijelović, PhD; Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Institute of Public Health of Vojvodina, Center for Hygiene and Human Ecology.</p>
Note:	

## ***Захваљујем се . . .***

*Својим менторима,*

***Проф. Др Милошу Чанковићу*** на указаној несебичној помоћи и драгоценим саветима који су ми помогли да остварим ову студију.

***Проф. Др Марији Јевтић*** за сву пружену подршку у целокупном раду.

## ***Посебну захвалност дугујем,***

***Др Дејану Стевановићу***, колеги, пријатељу, на изузетном ангажовању у остваривању ове студије, стручним и техничким саветима, статистичкој подршци и указаном стрпљењу у раду на овој студији.

***Пацијентима***, чије је унапређење здравља, било покретач ове студије.

***Свима*** који су ми помогли у остваривању овог пута....

*Аутор*

## Листа скраћеница

### Скраћенице на српском језику

- КГВ** - карцином главе и врата
- ХПВ** - хумани папилома вирус
- ЕБВ** - епштајн бар вирус
- РТ** - радиотерапија
- ХТ** - хемиотерапија
- АДТ** - аеродигестивни тракт
- ДНК** - дезоксирибонуклеинска киселина
- РНК** - рибонуклеинска киселина
- ХИВ** - вирус хумане имунодефицијенције
- РОС** - реактивне врсте кисеоника
- РНС** - реактивне врсте азота
- ЦТ** - компјутеризована томографија
- НМР** - нуклеарна магнетна резонанца
- ПЕТ** - позитрон емисиона томографија
- ПХ** - патохистолошки налаз
- УЗ** - ултразвук
- ФДГ** - флуородеоксиглукоза
- 5-ФУ** - пет флуороурацил
- Мг (Mg)** - магнезијум
- ЦНС** - централни нервни систем
- КБЦ** - клиничко болнички центар
- ИОРС** - институт за онкологију и радиологију Србије
- ОРЛ** - оториноларингологија
- МФХ** - максилофацијална хирургија
- ПЕГ** - перкутана ендоскопска гастростома
- ЕФА (EFA)** - експлораторна факторска анализа
- ЦФА (CFA)** - конфирматорна факторска анализа
- ПНШ** - параназалне шупљине
- СЗО** - Светска здравствена организација
- Цм** - центиметара
- Мм** - милиметара
- РМ** - радијациони мукозитис

**TMЗ** - темпоромандибуларни зглоб  
**ГЕРБ** - гастроезофагеална рефлуksна болест  
**КБТ** - когнитивно бихејвиорална терапија

## **Скраћенице на енглеском језику и њихово значење**

**HNC** - head and neck carcinoma (карцином главе и врата)  
**HNSCC** - head and neck squamous cell carcinoma (сквамoцелуларни карцином главе и врата)  
**TNM** - tumor; lymph nodes; metastasis (тумор; лимфо нодус; метастаза; TNM стажирање болести)  
**UCNT** - undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (недиферентовани карцином назофаринкса)  
**ROS** - reactive oxygen species (реактивне врсте кисеоника)  
**RNS** - reactive nitrogen species (реактивне врсте азота)  
**SNPs** - single nucleotide polymorphisms (полиморфизми једног нуклеотида)  
**GST** - glutathione's S transferases (глутатион С трансферазе)  
**EPHX1** - human microsomal epoxide hydrolase (хумана микрозомална епоксид хидролаза)  
**ALDH** - aldehyde dehydrogenase (алдехид дехидрогеназа)  
**LFS** - Li Fraumeni syndrome (Ли Фрауменијев синдром)  
**HRQoL** - health related quality of life (квалитет живота повезан са здрављем)  
**EBRT** - external beam radiotherapy (екстерна радиотерапија)  
**2D RT** - two-dimensional radiotherapy (конвенционална дводимензионална радиотерапија)  
**3D RT** - three-dimensional radiotherapy (конформална тродимензионална радиотерапија)  
**IMRT** - intensity modulated radiation therapy (интензитет модулисана радиотерапија)  
**Gy** - Gray (греј; јединица дозе зрачења)  
**EGFR** - epidermal growth factor receptor (рецептор епидермалног фактора раста)  
**PD 1** - programmed death 1 receptor (рецептор програмиране ћелијске смрти)  
**NCCN** - National comprehensive cancer center (америчка Национална свеобухватна мрежа за рак)  
**TLM** - transoral laser microsurgery (трансорална ласер микрохирургија)  
**QoL** - quality of life (квалитет живота)  
**OHQoL** - oral health related quality of life (квалитет живота повезан са оралним здрављем)  
**EORTC** - European organization for research and treatment of cancer (Европска организација за истраживање и лечење карцинома)

**EORTC QLQ-C30** - European organization for research and treatment of cancer; Quality of life questionnaire core 30 questionnaire (упитник о квалитету живота Европске организације за истраживање и лечење карцинома; модул Ц, 30 питања)

**EORTC QLQ-H&N35** - European organization for research and treatment of cancer; Quality of life questionnaire Head and Neck 35 (упитник о квалитету живота Европске организације за истраживање и лечење карцинома; модул глава и врат, 35 питања)

**ADLs** - activities of daily living (активности дневног живота)

**IADLs** - instrumental activities of daily living (инструменталне активности дневног живота)

**SNAP** - survivorship needs assessment planning tool (алат за планирање процена потреба преживелих од карцинома главе и врата)

**PROs** - patient reported outcomes assessment (извештаји упитника самопроцене пацијената)

**OHIP** - oral health impact profile (утицај оралног здравља на квалитет живота)

**EHIS** - European health interview survey (Европски генерички анкетни упитник)

**PHQ** - patient health questionnaire (упитник о здрављу пацијента)

**BMI** - body mass index (индекс телесне масе)

**NBCI** - National Center for Biotechnology Information (амерички Национални центар за биотехнолошке информације)

**SPSS 24** - statistical package for social sciences (програмски пакет за статистичку обраду података)

**WHO** - World health organization (Светска здравствена организација)

**ACS** - American cancer society (Америчко удружење за борбу против рака)

# Садржај

<b>I УВОД</b>	<b>1</b>
<b>1. ДЕФИНИСАЊЕ И ОПИС ПРЕДМЕТА ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>1</b>
<b>2. КАРЦИНОМ ГЛАВЕ И ВРАТА</b>	<b>3</b>
2.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА	3
2.2. ЕТИОЛОГИЈА	5
2.2.1. ПУШЕЊЕ	6
2.2.2. АЛКОХОЛ	7
2.2.3. ВИРУСИ	8
2.2.4. ДИЈЕТЕТСКИ И НУТРИТИВНИ ФАКТОРИ	9
2.2.5. ГЕНЕТСКА ПРЕДИСПОЗИЦИЈА И НАСЛЕДНИ ФАКТОРИ	10
2.2.6. ИМУНОСУПРЕСИЈА	11
2.2.7. ЗАНИМАЊЕ	11
2.2.8. ЗРАЧЕЊЕ	11
2.2.9. ДРУГИ ФАКТОРИ	12
2.3. ДИЈАГНОСТИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ	12
2.3.1. ИМИДИНГ ДИЈАГНОСТИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ	12
2.3.1.1. ЕХОГРАФИЈА	12
2.3.1.2. ПАНЕНДОСКОПИЈА	13
2.3.1.3. КОМПЈУТЕРИЗОВАНА ТОМОГРАФИЈА - ЦТ	13
2.3.1.4. НУКЛЕАРНА МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА - НМР	13
2.3.1.5. ПОЗИТРОН ЕМИСИОНА ТОМОГРАФИЈА - ПЕТ	13
2.3.2. ГРАДИРАЊЕ (СТЕПЕНОВАЊЕ) И СТАЖИРАЊЕ - ОДРЕЂИВАЊЕ СТАДИЈУМА ТУМОРА	14
2.4. ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ГЛАВЕ И ВРАТА	15
2.4.1. ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ	16
2.4.2. РАДИОТЕРАПИЈА	16
2.4.3. ХЕМИОТЕРАПИЈА	18
2.4.4. АЛГОРИТАМ (ПРОТОКОЛ) ЛЕЧЕЊА У ЗАВИСНОСТИ ОД ЛОКАЛИЗАЦИЈЕ ТУМОРА И TNM СТАДИЈУМА БОЛЕСТИ	21
<b>3. ПОКАЗАТЕЉИ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА</b>	<b>29</b>
3.1. КВАЛИТЕТ ЖИВОТА	29
3.2. МЕРЕЊЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА	30
3.3. ИНСТРУМЕНТИ – УПИТНИЦИ ЗА МЕРЕЊЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА	30
3.4. КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА СА КАРЦИНОМОМ ГЛАВЕ И ВРАТА	32
3.5. „SNAP“ АЛАТ ЗА ПЛАНИРАЊЕ ПРОЦЕНА ПОТРЕБА ПРЕЖИВЕЛИХ ОД КАРЦИНОМА ГЛАВЕ И ВРАТА И ЊИХОВИХ НЕГОВАТЕЉА	33
<b>II ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>35</b>
<b>III МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>36</b>
<b>4. МЕСТО И ВРЕМЕ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>36</b>
4.1. ИСПИТАНИЦИ	36

4.2.	ЕТИЧНОСТ ИСПИТИВАЊА	36
4.3.	ПРОЦЕДУРЕ	36
4.4.	ПРИКУПЉАЊЕ ПОДАКА	37
4.5.	УПИТНИЦИ	38
4.5.1.	ГЕНЕРИЧКИ ИНСТРУМЕНТИ	38
4.5.2.	ИНСТРУМЕНТИ СПЕЦИФИЧНИ ЗА БОЛЕСТ	40
4.5.3.	ИНСТРУМЕНТИ СПЕЦИФИЧНИ ЗА ЛОКАЛИЗАЦИЈУ БОЛЕСТИ И ТЕРАПИЈУ	41
4.5.4.	ИНСТРУМЕНТИ СПЕЦИФИЧНИ ЗА СИМПТОМЕ	41
4.6.	ФОРМИРАЊЕ УЗОРКА	41
<b>5.</b>	<b>СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА</b>	<b>42</b>

## **IV РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА** **45**

---

<b>6.</b>	<b>ОСНОВНИ СОЦИО-ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ</b>	<b>45</b>
6.1.	КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ	47
6.2.	СКОРОВИ УПИТНИКА - ОПШТИ ДЕО	49
<b>7.</b>	<b>КЛИНИЧКЕ И ТЕРАПИЈСКЕ ГРУПЕ ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОД КГВ СА ЗНАЧАЈНО ЛОШИЈОМ САМОПРОЦЕНОМ ФИЗИЧКЕ, ПСИХОЛОШКЕ И СОЦИЈАЛНЕ ДИМЕНЗИЈЕ ЗДРАВЉА И КВАЛИТЕТА ЖИВОТА</b>	<b>53</b>
7.1.	ЗНАЧАЈНИ ДЕМОГРАФСКИ, БИХЕЈВИОРАЛНИ, СОЦИО-ЕКОНОМСКИ, ПСИХО-ФИЗИЧКИ, КЛИНИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРЕДИКТОРИ УКУПНОГ ЗДРАВЉА КОД ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОД КГВ	61
7.2.	ПСИХОМЕТРИЈСКЕ ОДЛИКЕ УПИТНИКА ОНПР - 14 КОД ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОД КГВ	70
7.3.	ДУГОРОЧНИ И КАСНИ НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ (СИМПТОМИ) ПРОУЗРОКОВАНИ КОМБИНОВАЊЕМ ТЕРАПИЈСКИХ МОДАЛИТЕТА ЛЕЧЕЊА КГВ	74

## **V ДИСКУСИЈА** **79**

---

<b>8.</b>	<b>ИНТЕРПРЕТАЦИЈА РЕЗУЛТАТА</b>	<b>79</b>
8.1.	КЛИНИЧКЕ И ТЕРАПИЈСКЕ ГРУПЕ ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОД КГВ СА ЗНАЧАЈНО ЛОШИЈОМ САМОПРОЦЕНОМ ФИЗИЧКЕ, ПСИХОЛОШКЕ И СОЦИЈАЛНЕ ДИМЕНЗИЈЕ ЗДРАВЉА И КВАЛИТЕТА ЖИВОТА	79
8.2.	ДЕМОГРАФСКИ, БИХЕЈВИОРАЛНИ, СОЦИО-ЕКОНОМСКИ, ПСИХО-ФИЗИЧКИ, КЛИНИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРЕДИКТОРИ УКУПНОГ ЗДРАВЉА КОД ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОД КГВ	82
8.2.1.	ДЕМОГРАФСКИ И СОЦИО-ЕКОНОМСКИ ПРЕДИКТОРИ	82
8.2.2.	БИХЕЈВИОРАЛНИ ПРЕДИКТОРИ	84
8.2.3.	ПСИХОФИЗИЧКИ ПРЕДИКТОРИ	86
8.2.4.	КЛИНИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРЕДИКТОРИ	89
8.2.4.1.	УТИЦАЈ ГАСТРОСТОМЕ	89
8.2.4.2.	УТИЦАЈ ВРЕМЕНА ПРОТЕКЛОГ ОД ДИЈАГНОЗЕ	90
8.2.4.3.	УТИЦАЈ ХРОНИЧНИХ БОЛЕСТИ (КОМОРБИДИТЕТА)	92
8.2.4.4.	УТИЦАЈ ТРАХЕОТОМИЈЕ (ПРИСУСТВА ТРАХЕОСТОМЕ)	94
8.2.4.5.	УТИЦАЈ ЛОКАЛИЗАЦИЈЕ ТУМОРА И TNM СТАДИЈУМА БОЛЕСТИ	95
8.2.4.6.	УТИЦАЈ РАДИО И ХЕМИОТЕРАПИЈЕ (РТ/ХТ)	97
8.2.4.7.	УТИЦАЈ БОЛА И КОРИШЋЕЊЕ ЛЕКОВА ЗА БОЛОВЕ И СУПЛЕМЕНАТА	98
8.3.	ПСИХОМЕТРИЈСКЕ ОДЛИКЕ УПИТНИКА ОНПР - 14 КОД ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОД КГВ	99

8.4. ДУГОРОЧНИ И КАСНИ НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ ПРОУЗРОКОВАНИ КОМБИНОВАЊЕМ ТЕРАПИЈСКИХ МОДЕЛА	100
---	-----

<b><u>VI ЗАКЉУЧАК</u></b>	<b><u>104</u></b>
---------------------------	-------------------

<b><u>VII ПРИМЕНЉИВОСТ РЕЗУЛТАТА СТУДИЈЕ У ЈАВНОМ ЗДРАВЉУ</u></b>	<b><u>107</u></b>
---	-------------------

<b><u>VIII ЛИТЕРАТУРА</u></b>	<b><u>109</u></b>
-------------------------------	-------------------

<b><u>IX ПРИЛОЗИ</u></b>	<b><u>132</u></b>
--------------------------	-------------------



**Прилог А** - SNAR АЛАТ ЗА ПЛАНИРАЊЕ ПРОЦЕНА ПОТРЕБА ПРЕЖИВЕЛИХ ОД КАРЦИНОМА ГЛАВЕ И ВРАТА И ЊИХОВИХ НЕГОВАТЕЉА

**Прилог Б** - ИНФОРМАЦИЈА ЗА ПАЦИЈЕНТА/ИСПИТАНИКА О УЧЕШЋУ У ИСТРАЖИВАЊУ

**Прилог В** - ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ПАЦИЈЕНТА/ИСПИТАНИКА

**Прилог Г** - ЕВРОПСКИ ГЕНЕРИЧКИ ИНСТРУМЕНТ У ФОРМИ ЗДРАВСТВЕНЕ АНКЕТЕ (ЕНИС)

- УПИТНИК ЗА СТАНОВНИШТВО УЗРАСТА 15Г. И ВИШЕ - САМОПОПУЊАВАЊЕ
- УПИТНИК ЗА СТАНОВНИШТВО УЗРАСТА 15Г. И ВИШЕ - ИНТЕРВЈУ

**Прилог Д** - УПИТНИК ЕВРОПСКЕ ОРГАНИЗАЦИЈЕ ЗА ИСТРАЖИВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА; МОДУЛ КВАЛИТЕТ ЖИВОТА, 30 ПИТАЊА

**Прилог Ђ** - ОНП 14 УПИТНИК

**Прилог Е** - УПИТНИК ЕВРОПСКЕ ОРГАНИЗАЦИЈЕ ЗА ИСТРАЖИВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА; МОДУЛ ГЛАВА И ВРАТ, 35 ПИТАЊА

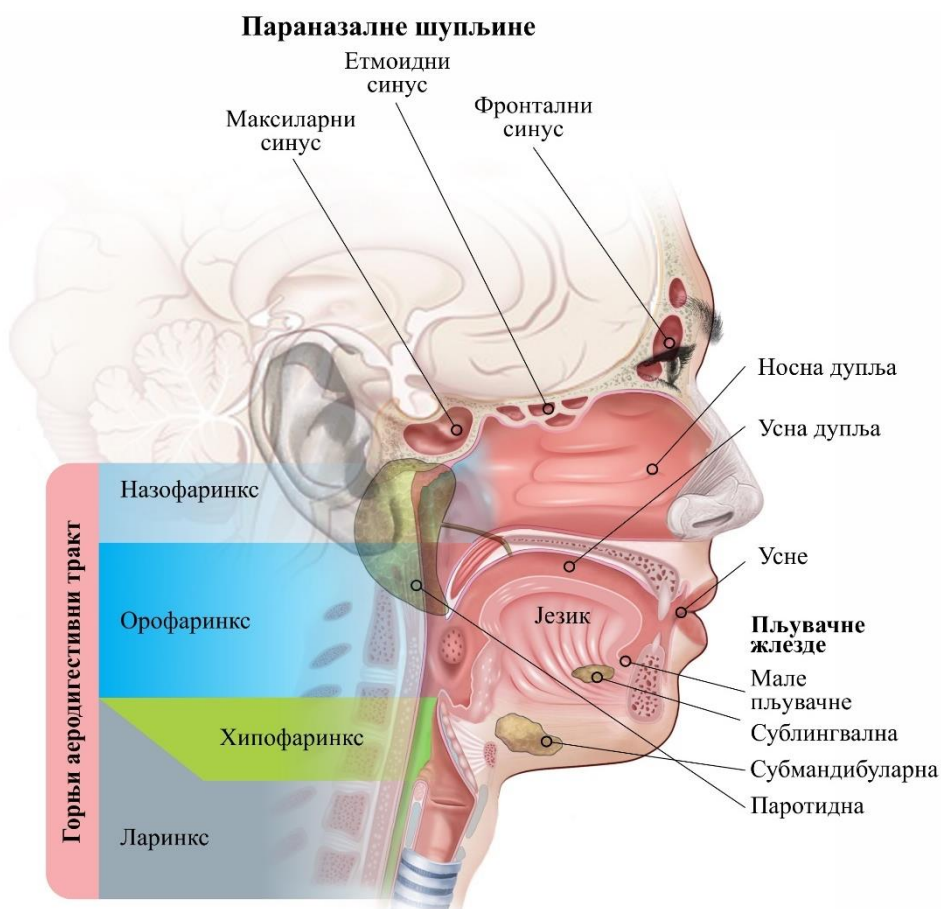
**ПЛАН ТРЕТМАНА ПОДАТАКА**

# I УВОД

## 1. Дефинисање и опис предмета истраживања

Уопштено говорећи без обзира на етиологију, свако локално увећање волумена ткива означава се као тумор (1). У ужем смислу, тумор је патолошки измењена ћелијска популација која захваљујући неконтролисаној и прогресивној расту образује ткивне масе (1, 2), које у зависности од степена локалног ограничења, брзине раста, начина ширења у околна ткива и других карактеристика се могу поделити на бенигне и малигне (2). За ткивну масу (туморски израштај) употребљава се и појам неоплазма (новотворевина) док је општи назив за малигне туморе - канцер (lat. cancer; рак), а сам термин карцином (lat. carcinoma) се употребљава за малигне туморе пореклом од епителних ткива (2). Тумори порекла епителних ткива потичу од сквамозног епитела (кожа и слузница), вишередног (псеудостратификованог) епитела (нпр. аеродигестивни тракт), као и различитих типова жлезданог епитела (шупљих органа, егзокриних жлезда, и др.; (2)).

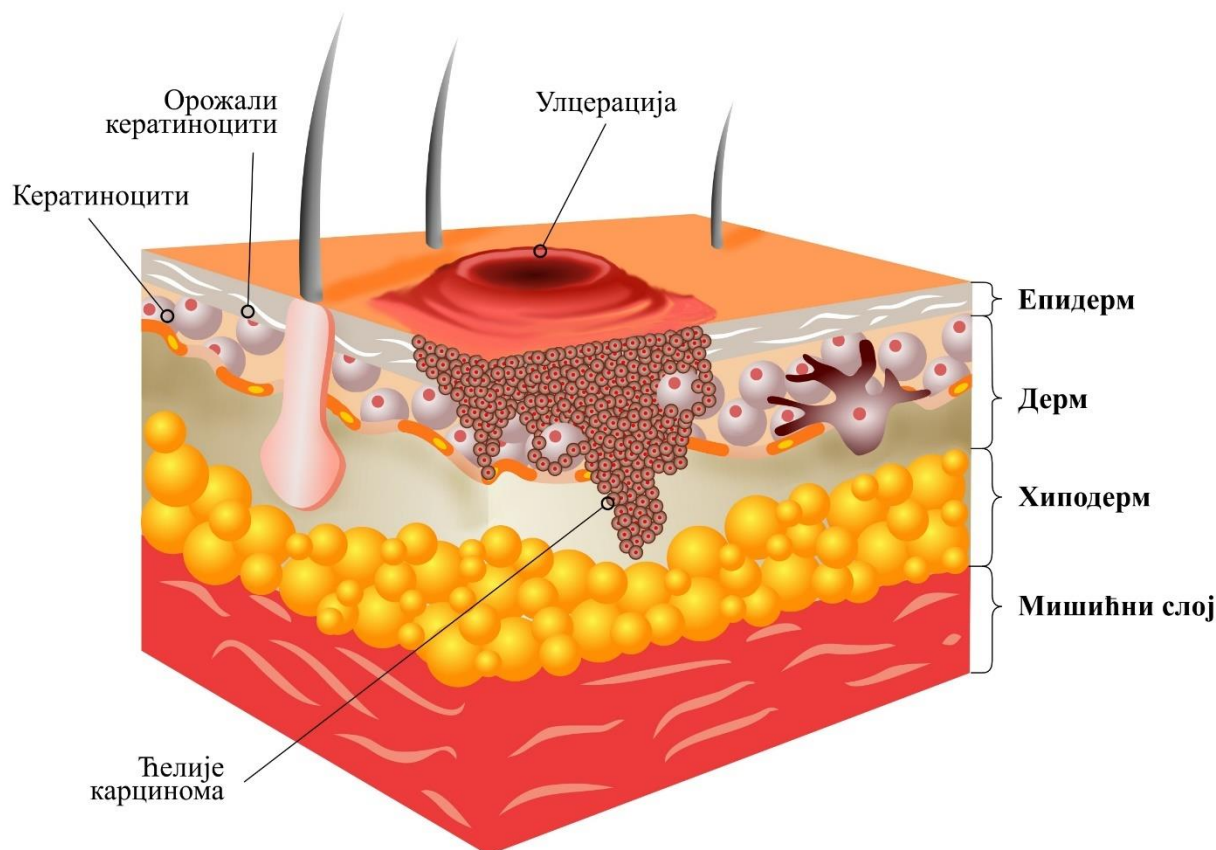
Појам карцином главе и врата - КГВ (eng. Head and Neck Cancer; HNC), односи се на примарне туморе пореклом од структура ларинкса, фаринкса, усне дупље, параназалних шупљина и пљувачних жлезда (3), слика 1.



Слика 1. Анатошке структуре главе и врата (ауторска слика)

Карцином главе и врата представља заједнички назив за малигне туморе порекла сквамозног и жлезданог епитела горњег аеродигестивног тракта и отуда и назив

сквамозелуларни (синоним: планоцелуларни) карцином главе и врата (eng. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - HNSCC), (4); слика 2.



Слика 2. Сквамозелуларни карцином порекла сквамозног епитела (ауторска слика)

Употреба дуванских производа и конзумирање алкохола представљају основни узрочник КГВ у око 75% случајева (5). Поред тога, хумани папилома вирус (ХПВ) узрочник је у више од 70% случајева орофарингеалног карцинома - усне дупље и фаринкса (6) и то тип 16 (ХПВ - 16; (7)) док се назофарингеални карцином доводи у везу са Епштајн Баровим вирусом (ЕБВ; (8)). Карцином главе и врата узрокован вирусом, биолошки и клинички је различито обољење од КГВ узрокованог дуваном са добро описаним разликама у молекуларним алтернацијама, клиничком презентовању и прогнози (9). Код приближно 20% пацијената са КГВ потврђена је високоризична изложеност хуманом папилома вирусу (10). Од осталих етиолошких фактора издвајају се утицај средине, хемијски загађивачи (пестициди, нафтни деривати, изложеност бојама и лаковима, и др.), аеро полуција, као и генетска предиспозиција (4, 11).

Стандард у лечењу КГВ заснива се на локализацији тумора и „тумор - нодус - метастаза“ стадијуму болести (eng. Tumor; lymph Nodes; Metastasis - TNM classification; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина; (12, 13)). Болест у раном стадијуму (стадијум I и II) лечи се једним модалитетом - хируршки или радиотерапијом (РТ) у зависности од анатомске локализације тумора, његовог обима, антиципираној стопи излечења и од функционалног и естетског исхода (9, 14). Између 80% и 90% пацијената дијагностикованих у раном стадијуму болести ући ће у ремисију

(9). Пацијенти у поодмаклим фазама болести (стадијум III и IV) лече се мултимодалном терапијом која подразумева хируршки захват, РТ и хемиотерапију (ХТ; (9)). Секвенцирање и комбинована терапија зависе од стадијума болести, локализације тумора, стручности лекара и жеље пацијента (9, 15). Упркос агресивној терапији одмаклих стадијума болести, стопа излечења остаје ниска, првенствено због локорегионалних рецидива. Међутим, КГВ узрокован ХПВ-ом повезан је са знатно бољом прогнозом и већом стопом петогодишњег преживљавања која износи близу 90% (16).

Већина истраживања у области КГВ усмерена је на персонализовану терапију засновану на молекуларним фенотиповима, унапређење терапијске ефикасности и редукцију дозе и волумена радијације и ХТ потенцијације (3, 9). Ово има за циљ смањење дугорочних (eng. long term effects) и касних (eng. late term effects) нежељених ефеката (симптома) терапије и смањење дугорочног морбидитета пацијената (9, 17, 18). Дугорочне нежељене ефекте чине симптоми који настају за време терапије, али остају и после њеног завршетка, док се касни нежељени ефекти развијају или постану изражени месецима или годинама након завршене терапије (19). Иако постоје различити степени доказа да код преживелих постоје овакви симптоми, недовољно је информација о временском интервалу до њихове појаве или преваленције у фази после терапије међу преживелима (20, 21).

Преживљавање КГВ карактеришу сложене промене чији је утицај далекосежан ако се посматрају унутар искуственог оквира пацијената (22). У том смислу, како КГВ утиче на физичке структуре које су неопходне за нормалне функције (говор, жвакање, гутање, дисање, и др.), а терапија може довести до деформитета који негативно утичу на психосоцијално функционисање, од посебног је интереса евалуација биопсихосоцијалних секвела КГВ и одговарајуће терапије (3). Разумевањем ових последица, у прилици смо да потенцијално дизајнирамо интервенције које смањују штетни утицај процеса ове болести.

## **2. Карцином главе и врата**

### **2.1. Епидемиологија**

Малигни тумори главе и врата, зависно од локализације, имају своје јединствене скупове епидемиолошких разматрања. Посматран као целина (свеукупно), сквамозелурани КГВ чини више од 90% свих карцинома главе и врата, док у значајно мањем проценту се јављају други хистолошки облици, нпр. лимфоми, меланом, сарком и др. и заједно чине мање од 10% свих карцинома главе и врата (23). По подацима Међународне Агенције за истраживање карцинома, а из извештаја за 2014. годину, КГВ чини око 6% свих регистрованих карцинома на глобалном нивоу (24). Према извештају Агенције, више од шест стотина хиљада (> 640.000) новооткривених случајева и више од две стотине и седамдесет хиљада (> 274.000) смртних случајева се региструје сваке године широм света (23, 24), табела 1. Иако се КГВ у развијеним земљама категорише као карцином „мале учесталости“, са мање од 4% свих ново дијагностикованих случајева, он представља најчешћи облик карцинома у одређеним областима света високог ризика оболевања, као што су Шри Ланка, Индија, Бангладеш и др. и може

допринети глобалном повећању броја свих новооткривених случајева чак од 25% до 37.5% (23, 25).

Табела 1. Глобална инциденција и морталитет од карцинома

Учесталост	Локализација	Број оболелих	Број умрлих
1	Плућа	1,352,132	1,178,918
2	Дојка	1,151,298	410,712
3	Колон и ректум	1,023,152	528,978
4	Желудац	933,937	700,349
5	Глава и врат (све локализације)	784,882	387,115
6	Простата	679,023	221,002
7	Јетра	626,162	598,321
8	Грлић материце	493,243	273,505
9	Једњак	462,117	385,892
10	Мокраћна бешика	356,557	145,009
11	Нон-Хочкин лимфом	300,571	171,820
12	Леукемија	300,522	222,506
13	Усна дупља	274,289	127,459
14	Панкреас	232,306	227,023
15	Бубрези	208,480	101,895
16	Јајници	204,499	124,860
17	Материца	198,783	50,327
18	Мозак (укључујући ЦНС)	189,485	141,650
19	Меланом (кожни)	160,177	40,781
20	Ларинкс	159,241	89,956
21	Тироидна жлезда	141,013	35,375
22	Фаринкс	130,296	83,993
23	Мултипли мијелом	85,704	62,535
24	Назофаринкс	80,043	50,332

Извор: Dwivedi C.R, Chisholm E, Kanwar N, Komorowski A, Kazi R. Epidemiology, aetiology and natural history of head and neck cancer. In: Staffieri A, Sebastian P, Kapre M, Varghese T.B, Kazi R, editors. Essentials of Head and Neck Cancer. Delhi, India: Byword Books Private Limited; 2012. p. 1-18.

Посматрано по локализацији, орални карцином (карцином усана и усне дупље) је најчешћи облик КГВ, а на другом месту по учесталости јављања је карцином ларинкса (23–25). Инциденција карцинома главе и врата расте са годинама живота и најчешће се карцином јавља између пете и седме деценије и ако се у неким земљама бележи већа инциденција карцинома и код млађих особа, испод 40. година старости. Појава карцинома између пете и седме деценије живота се доводи у везу са прекомерним конзумирањем алкохола и различитих облика дувана (за пушење, жвакање и итд.) у земљама у развоју, док се појава карцинома код млађих особа доводи у везу са промењеним сексуалним навикама у развијеним земљама (25). Дистрибуција карцинома по полу, показује да мушкарци чешће оболевају од жена, а сам однос оболевања

(мушкарац - жена), значајно варира од локализације тумора и од географског подручја и креће се у распону од 2:1 до 15:1 (23).

Овакви подаци се подударају са подацима Института за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“ из извештаја за 2014. годину, према којем је у Централној Србији од карцинома главе и врата оболело 4.9% мушкараца док је проценат оболелих жена мањи и износи до 1%, а однос оболевања је од 3:1 до 4:1 (26). Учесталост примарне локализације КГВ износи 40% у усној дупљи, 25% у ларинксу, 15% у оро и хипофаринксу, 7% у великим саливарним жлездама (паротидна, субмандибуларна и сублингвална) и 13% у осталим локализацијама ове регије (27).

## 2.2. Етиологија

Карцином главе и врата је обољење мултифакторијалне етиологије (23). Већина КГВ произилази из комбинације генетске предиспозиције за настанак обољења и фактора животне средине, попут изложености канцерогенима, често услед различитих животних навика (табела 2; (23)). Преваленција животних навика варира у зависности од географског региона и друштвених и културних уверења. Неуравнотежена исхрана је чест фактор ризика за настанак болести, како у развијеним земљама тако и у земљама у развоју (23). Конзумирање алкохола и дувана представља основни узрочник карцинома главе и врата у око 75% случајева док су значајни фактори у настанку КГВ и хроничне болести, вирусне инфекције, генетска предиспозиција и наследни фактори, имунодефицијентна стања и имуносупресори, као и аеро полуција и јонизујуће зрачење, а ефекат свих ових фактора је синергистичан (9, 11, 23).

Табела 2. Етиолошки фактори карцинома главе и врата

Етиолошки фактор		Предиспозиција за настанак карцинома зависно од анатомске локализације
Дуван		Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, вратни једњак, носна дупља и параназалне шупљине
Биљка <i>Бетел</i> и <i>Арека</i> орах		Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, вратни једњак
Алкохол		Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, вратни једњак
Вируси	Хумани папилома вирус	Орофаринкс (тонзиле), усна дупља, ларинкс
	Вирус хумане имунодефицијенције	Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс
	Епштајн Бар вирус	Назофаринкс
Нутритивно дијететски фактори		Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, вратни једњак
Генетска предиспозиција и наследни фактори		Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, вратни једњак
Имуносупресија и имунодефицијентна стања		Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс, вратни једњак

<b>Занимање</b>	Дрвна индустрија	Носна дупља, параназалне шупљине, назофаринкс
	Изложеност формалдехиду	Параназалне шупљине, носна дупља, ларинкс
	Индустрија гума	Ларинкс, вратни једњак
	Производња алкохола	Носна дупља, ларинкс, усна дупља, фаринкс
	Кожна индустрија	Носна дупља, параназалне шупљине
	Индустрија никла	Носна дупља, параназалне шупљине
	Једињења хрома	Носна дупља, параназалне шупљине
	Азбест	Ларинкс, фаринкс
	Базно хемијска индустрија сумпора	Ларинкс
	Рад са радијумским бојама	Параназалне шупљине
	Индустрија текстила	Ларинкс, фаринкс, усна дупља
	Штампарска индустрија и боје	Параназалне шупљине, ларинкс, усна дупља, фаринкс
	Металска индустрија	Ларинкс, орофаринкс, усна дупља
	Сумпорна киселина	Ларинкс
	Пластика	Ларинкс, усна дупља, фаринкс
	Ауто индустрија (ауто механичари)	Ларинкс, усна дупља
	Пестициди	Ларинкс
	Грађевинска индустрија (цемент и бетон)	Ларинкс
	Рударство (прашина угља и камена)	Ларинкс
Нафталин	Ларинкс	
<b>Зрачење</b>	Радиоактивни изотоп јода 131	Карцином тироидне жлезде, саркоми, Нон-Хочкин лимфом, карцином ларинкса
	Изотопи радијума 226 и 228	Параназалне шупљине, мастоидни процесус (само радијум 226)
	Х и $\gamma$ зрачење	Пљувачне жлезде, вратни једњак, базоцелуларни карцином
<b>Други фактори</b>	Хронична иритација, дијабетес, кандидијаза, сифилис, марихуана, аеро полуција	Усна дупља, орофаринкс, ларинкс, хипофаринкс

Извор: Dwivedi C.R, Chisholm E, Kanwar N, Komorowski A, Kazi R. Epidemiology, aetiology and natural history of head and neck cancer. In: Staffieri A, Sebastian P, Kapre M, Varghese T.B, Kazi R, editors. Essentials of Head and Neck Cancer. Delhi, India: Byword Books Private Limited; 2012. p. 1-18.

### 2.2.1. Пушење

Конзумирање дувана (пушење, жвакање, шмркање) је најснажнији појединачни етиолошки фактор у настанку свих карцинома, па и КГВ (23, 24). У свету се од 25% до 30% свих оралних карцинома може приписати коришћењу дувана (28). Дуван садржи више од деветнаест познатих канцерогена и више од четири хиљаде хемијских супстанци (многе од њих настају процесом сагоревања) од којих је већина идентификована као токсична, туморогена и канцерогена (29). Сагоревањем дувана се

између осталих супстанци ослобађају и метилхолантрен, бензопирен, бензантрацен и др. полициклични ароматизовани угљоводоници који директно допиру до ћелијске површине епитела и растварају се у пљувачки и подстичу малигну алтерацију ткива и стварање карцинома (30).

Органска једињења са азотом (Н-нитрозо једињења) која представљају канцерогене дуванског дима, имају главну улогу у малигној трансформацији слузнице горњег аеродигестивног тракта (АДТ; (23)). Мутације тумор супресорног гена 53 (eng. TP53) су најчесталије генске алтерације индуковане бензопиреном из дуванског дима, производећи инциденцу од око 70% трансверзија у карциномима (31, 32). Пушачи повећавају ризик од настанака КГВ и до шест пута у односу на непушаче (33, 34). Пасивно пушење као и конзумирање дувана без дима (дуван за шмркање - бурмут и дуван за жвакање) такође су утврђени узроци КГВ, посебно ларинкса и фаринкса (35).

Употреба електронских цигарета повећава ризик за настанак карцинома усне дупље и орофаринкса (36, 37). Процес развоја карцинома зависи од многих одредница које су и проканцерогене, као што су врста коришћеног дувана (средства), реакција епитела и учесталост пушења. Под учесталости пушења подразумева се фреквенца пушења како током дана тако и дужина пушачког стажа (тј. временско трајање пушења у месецима, годинама) и количина попушених цигарета, и др. (23).

### **2.2.2. Алкохол**

Алкохол је добро утврђен фактор ризика за развој КГВ-а као и других карцинома и појединачно (сам) је одговоран за чак 19% свих оралних карцинома широм света (23). Скоро две милијарде људи редовно конзумира алкохолна пића са просечном дневном конзумацијом 13 г етанола, што је еквивалентно једном пићу (28, 38). Пијење алкохола резултира излагањем ацеталдехиду, изведеном из самог пића и формиран ендогено, процесом оксидације. Ацеталдехид је генски токсично једињење које заједно са другим ароматизованим полицикличним угљоводоницима и продуктима азотасте киселине (Н-нитрозодиетил амин) повећава ризик за настанак карцинома (23, 39).

Процењује се да хронично конзумирање алкохола повећава ризик од рака горњег АДТ за два до три пута (40, 41). Алкохол утиче на онкогене у фазама иницијације и промоције карциногенезе, смањује способност ћелије да поправља дезоксирибонуклеинску киселину (ДНК) и изазива прекомерну експресију одређених онкогена који су одговорни за настанак рака (23).

Алкохол када се употребљава заједно са дуваном има синергистички канцерогени ефекат, при чему је ризик од развоја КГВ од 20 до 120 пута већи него код особа које не конзумирају алкохол и код непушача (40, 42). Алкохол такође дехидрира ћелијске зидове и тако повећава способност канцерогена из дувана да прожму локална ткива и додатно успорава природне механизме заштите и исцрпљује антиоксиданте који имају заштитну улогу код карцинома (41). Слично пушењу, на учесталост КГВ-а директно утиче количина, квалитет и трајање конзумирања алкохола (43).



### **2.2.3. Вириси**

#### ***Хумани папилома вирус***

Улога ХПВ вируса као етиолошког фактора у настанку КГВ утврђена је током претходне две деценије (10, 23). Хумани папилома вирус, посебно генотипови високог ризика (ХПВ - 16 и ХПВ - 18) доводе се у директну везу са сквамозелуларним КГВ-а (23), при чему је ХПВ узрочник у више од 70% случајева орофарингеалног карцинома (6, 44).

У метаанализи шездесет студија Крејмера и ср. на узорку од преко пет хиљада ХПВ позитивних карцинома главе и врата, утврђено је да је преваленција ХПВ - а специфичног за туморе већа за ХПВ - 16 и износи 86% за орофарингеални карцином, 68% за орални карцином и 69% за ларингеални карцином. Насупрот томе, за ХПВ - 18 преваленција за орофарингеални карцином износи 2,8%, за орални карцином 34% и за ларингеални карцином 18% (45).

Инфекција ХПВ - ом се сада сматра независним фактором ризика за КГВ, посебно за орофарингеалне карциноме (карцином орофаринкса и карцином усне дупље; (46)). Овај налаз је додатно поткрепљен идентификацијом вируса у метастазама у лимфним чворовима на врату пацијената са карциномом орофаринкса (47). Два онкогена протеина ХПВ - 16 вируса (Е6 и Е7) могу циљати на два критична подручја супресорских путева ретинобластома протеина (eng. Rb) и p53 (eng. TP53) и последично узроковати геномску нестабилност дерегулацијом важних ћелијских процеса, укључујући поправљање ДНК, контролу ћелијског циклуса и апоптозу (48, 49).

Данас, ХПВ инфекција је нарочито распрострањена код младих сексуално активних мушкараца, који су непушачи и могу бити одговорни за промењену епидемиологију и етиологију развоја КГВ, нарочито орофарингеалног карцинома (23). Како фактори ризика за ХПВ инфекцију укључују велики број сексуалних партнера и први сексуални однос у млађој доби, промена сексуалне праксе у нашем друштву може повећати ефекат ХПВ инфекције на развој премалигних лезија и карцинома посебно код млађих особа, испод 40 година старости (50, 51). Промене сексуалних трендова (нпр. све чешће упражњавање оралног секса) повезане су са повећаним ризиком за развој карцинома орофаринкса, посебно карцинома тонзила и базе усне дупље и језика (52, 53).

#### ***Вирус хумане имунодефицијенције***

Већину тумора повезаних са вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ) узрокују онкогени вируси и други егзогени фактори, при чему се процењује да је око 30% карцинома главе и врата и већине орофарингеалних карцинома код људи са ХИВ-ом повезано са ХПВ-ом (54). Особе заражене ХИВ-ом имају велику преваленцију оралне ХПВ инфекције и многе тренутно утврђене факторе ризика за настанак КГВ повезаног са ХПВ-ом (54, 55). Фактори ризика за оралну ХПВ инфекцију укључују имуносупресију, повећан број оралних сексуалних партнера и употребу дувана (55).

У највећој студији КГВ повезаног са ХИВ инфекцијом, учесталост карцинома је била већа код мушкараца (91% ) у односу на 68% код жена, затим у млађој животној доби (средња вредност 50), не-белих (49% према 18%) и тренутних пушача (61 % према 18% ; 56)). Хетеросексуални, ХИВ - инфицирани мушкарци, могу бити изложени већем ризику од оралног ХПВ-а и каснијег КГВ-а повезаног са ХПВ-ом у поређењу са

хетеросексуалним женама и хомосексуалним мушкарцима са сличним бројем сексуалних партнера (55).

### ***Епштајн - Бар вирус***

Епштајн Бар вирус повезан је са различитим малигним поремећајима (7, 8, 57). У глави и врату, успостављање латентне трансформишуће ЕБВ инфекције и потенцијалних вирусних генетских промена које се јављају у епителним ћелијама могу допринети развоју, расту и инвазивним способностима карцинома, посебно карцинома назофаринкса (7, 57). За разлику од ХПВ-а, вирус Епштајн Бар представља већи ризик да постане тумороген у свом латентном стању, а не у активном стању. Када ЕБВ индукује трансформацију раста у ћелији домаћина, тада удвајање вириона деобом престаје и вирус отпочиње туморогени пут репликације (57).

У студији Жибрила и ср. показана је корелација ЕБВ серологије са појавом карцинома фаринкса, првенствено недиферентованог карцинома назофаринкса - UCNT (eng. Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type) затим карцинома плувачних жлезда и карцинома усне дупље (58).

### **2.2.4. Дијететски и нутритивни фактори**

Правилна и балансирана исхрана представља једну од најзначајних мера за очување здравља (59-66). Глобално, спроведене су бројне студије које су истраживале повезаност између исхране и ризика за настанак КГВ-а. У закључку већине студија показало се да медитеранска исхрана богата свежим воћем и поврћем, посним (немасним) месом, индустријски непрерађеном храном, рибом и хладно цеђеним биљним уљима смањује ризик од настанка КГВ. Супротно томе, исхрана богата засићеним мастима, превелика конзумација индустријских шећера и ферментисаних производа (који се добијају процесом ферментације) и прерађевина од меса (које садрже различите соли - нитрате, нитрите, конзервансе, и др.) повећавају ризик од настанка КГВ, посебно одређених локализација (59-66).

Анализирајући дијететско-нутритивне факторе у етиопатогенези карцинома, показало се да значајну улогу имају слободни радикали егзогеног порекла и то две врсте: реактивне врсте кисеоника, РОС (eng. ROS - reactive oxygen species) и реактивне врсте азота РНС (eng. RNS - reactive nitrogen species). Ови слободни радикали могу функционисати и као иницијатори и као промотори у карциногенези, док антиоксиданти (из воћа, поврћа, биљних уља, рибе, витамин А, витамин Ц, витамин Е, минерали - цинк и селен) пружају заштиту од ћелијских и молекуларних оштећења узрокованих РОС и РНС (67, 68).

Горе наведене податке, потврђује и велика Бразилска студија (61), у којој се наводи да је конзумирање јабука и крушака било повезано са смањеним ризиком од карцинома усне дупље и ларинкса. Конзумирање цитрусног воћа и свежег парадајза повезано је са смањеним ризиком од рака усне дупље. Конзумирање банана било је повезано са смањеним ризиком од карцинома орофаринкса. Конзумирање броколија, купуса и зељастог биља повезано је са смањеним ризиком од карцинома гркљана и хипофаринкса. Конзумирање шаргарепе и свежег воћа било је повезано са смањеним ризиком од рака хипофаринкса (61). У прилог томе, особе које не конзумирају свакодневно воће и поврће имају и до два пута већи ризик за настанак КГВ (59, 65), док

се редовна конзумација месних прерађевина доводи у везу са оралним карциномом, пре свега карциномом усне дупље (63). Слично овим наводима, и недостатак витамина Ц у исхрани повећава ризик за развој карцинома усне дупље, оро и хипофаринкса (69), док недостатак селена повећава ризик за развој карцинома оро и хипофаринкса и ларинкса (70).

### **2.2.5. Генетска предиспозиција и наследни фактори**

Бројне молекуларне студије пружиле су доказе да је индивидуална пријемчивост за развој карцинома посредована генетским факторима (пре свега генетским полиморфизмом - истовремено постојање најмање две генетичке варијанте алела) и факторима животне (спољашње) средине и навика (71). Породична анамнеза (историја карцинома) је још један важан фактор ризика за КГВ која подразумева да наслеђивање (генетска предиспозиција) има удела у настанку карцинома главе и врата (71–73). У људском геному присутни су различити типови генетских варијација, а већина полиморфизама су тзв. „тачкасти“ полиморфизми једног нуклеотида (eng. Single Nucleotide Polymorphisms - SNPs, у остатку текста биће коришћена енглеска скраћеница термина; (74)).

Генетски фактори у карциногенези су углавном представљени комбинацијама полиморфизама секвенце ДНК који могу имати кумулативан ефекат са другим факторима ризика. Због тога, ефекти генетске предиспозиције за настанак болести и ефекти фактора ризика, зависе од међусобне интеракције у смислу антагонизма и синергизма између гена и фактора ризика (74).

Различити гени повезани су са карциногенезом КГВ-а, укључујући и оне који су укључени у канцерогени метаболизам, метаболизам алкохола, метаболизам фолата, поправљање ДНК, контролу ћелијског циклуса и онкогени (71). Од испитиваних генетских полиморфизама, следећи полиморфизми показују значајну повезаност са ризиком настанка карцинома главе и врата:

- група глутатион С-трансферазе (eng. glutathione S-transferases; GSTM1, GSTT1, GSTP1);
- хумана микрозомална епоксид хидролаза (eng. human microsomal epoxide hydrolase-EPHX1);
- алдехид дехидрогеназа 2 (eng. aldehyde dehydrogenase 2 - ALDH2);
- група алкохол дехидрогеназа (eng. alcohol dehydrogenase - ADH polymorphism: ADH1B (rs1229984), ADH7 (rs1573496), ADH1C (rs698); (71, 75, 76).

Ови полиморфизми су модулатори индивидуалне осетљивости за настанак карцинома главе и врата (71, 75, 76).

Такође, за повећан ризик за развој карцинома главе и врата пријављен је и полиморфизам ТП 53 кодон 72 про/про (eng. P53 codon 72 Pro/Pro), који кодира пролин и има улогу у модулацији раста, дељења и апоптозе ћелија (71). Акумулација п53 у језгрима туморских ћелија може бити важан прогностички фактор преживљавања карцинома, пре свега карцинома усне дупље и орофаринкса (77).

Неки други генетски фактори повезани са повећаним ризиком од КГВ-а укључују абнормалну индубилност цитохрома П45073-76 и осетљивост на мутагене који одражавају оштећење у репарацији ДНК (23). Исто тако, познато је да одређена обољења повећавају ризик од настанка карцинома главе и врата. То су: ксеродермија пигментосум (lat. xeroderma pigmentosum), Фанконијева апластична анемија, Луис-Бар синдром (lat. Ataxia-telangiectasia syndrome; Louis-Bar syndrome), Ли-Фрауменијев синдром (eng. Li-Fraumeni syndrome; LFS) и херeditарни неполипозни колоректални карцином (23).

Проучавање међусобних интеракција „ген-средина“ је веома значајно са аспекта јавног здравља, јер су генетски полиморфизми (SNPs) повезани са малигним обољењима, те је могуће спровести неопходан скрининг (eng. screening) особа са повећаним ризиком за обољење (78).

### **2.2.6. Имуносупресија**

Имунолошки надзор тумора је процес кроз који имунски систем може специфично идентификовати ћелије карцинома или преканцерозне ћелије, зависно од њихове експресије антигена специфичних за тумор или молекула који индукују ћелијски стрес и елиминисати их пре него што могу да се развију или напредују (79). Повећани ризик од КГВ у имунодефицијентним стањима може се приписати секундарној (стеченој) имуносупресији: након трансплантације органа, након инфекције вирусима и у хроничним имунодефицијентним стањима (80). Отприлике десет пута се повећава учесталост карцинома усне, а за два до пет пута учесталост карцинома главе и врата других локализација након трансплантације органа (81).

### **2.2.7. Занимање**

Различите епидемиолошке студије истакле су везу између запослених у индустрији и повећаног ризика за развој КГВ-а. Индустријски послови као што су професионално излагање прабини од дрвета, киселинама, азбесту, растварачима и послови везани за производњу текстила и коже имају већу стопу КГВ-а у поређењу са другим професијама. Карциноми синуса могу бити повезани са професионалним излагањем хрому, никлу и радијуму, табела 2, (23).

### **2.2.8. Зрачење**

Изложеност свим врстама јонизујућег зрачења, како из природних тако и од индустријских извора, повећава ризик од различитих врста малигнитета и ризик је већи ако је излагање рано у животу (24). Познато је да дуготрајно излагање радијуму-228 изазива карцином параназалног синуса, док излагање радијуму-226 може довести до развоја карцинома мастоидног процесуса (82). Стопе инциденције карцинома међу озраченим пацијентима (радницима у нуклеарним постројењима и др.) подупиру тренутни консензус о непостојању прага за индукцију карцинома зрачењем и претпоставком линеарног односа доза - одговор (24).

Изложеност ултраљубичастом зрачењу, и од сунца и из уређаја за сунчање (соларијуми), утврђено је да узрокује све врсте рака коже, укључујући и меланом (24). Прекомерно излагање сунчевој светлости сматра се главним фактором ризика за настанак како потенцијално премалигних поремећаја (попут актиничног хеилитиса) тако

и карцинома усне, при чему се примарне лезије формирају у епителном слоју доње вермилионске границе (83).

Такође, примећена је повезаност између велике употребе мобилних телефона и одређених карцинома, пре свих карцинома мозга, али је каузално тумачење контраверзно. Односно, потребно је више података, посебно о дугорочној употреби мобилних телефона (24).

### **2.2.9. Други фактори**

Хронични иританти као што су дугогодишње механичке трауме (ортодонтским апаратима, протезама, оштрим зубима), кариозни зуби, мукокутана кандидијаза (84), нарушени орални микробиом (полимикробни супрагингивални дентални плак), периодонтитис и нередовна свакодневна орална хигијена су идентификовани као фактори ризика у настанку КГВ, пре свега карцинома усне дупље, језика и десни (85, 86).

Полимикробни супрагингивални дентални плак, као могући независни фактор, има релевантну мутагену интеракцију са саливом, док је орално здравље ко-фактор у развоју карцинома усне дупље (86, 87). Пушење марихуане (87), дијабетес (88) и премалигне лезије (орални лихен планус, леукоплакија и еритроплакија) су такође идентификовани као фактори предиспозиције за настанак КГВ (89, 90).

## **2.3. Дијагностичке процедуре**

Дијагностика карцинома главе и врата се заснива на тачно утврђеним дијагностичким процедурама за евалуацију присуства тумора и његове проширености, присуства локорегионалних и удаљених метастаза као и општег стања пацијента (1, 2, 12, 13).

Ове процедуре подразумевају детаљну анамнезу и клинички преглед на основу којих се потврђује присуство тумора, тј. његова детекција и макроскопски видљива граница (12). За добијање информација о величини туморске промене, његове ограничености и односа са околним структурама користи се „имицинг“ радиолошка дијагностика: ехографија, панендоскопија, компјутеризована томографија - ЦТ, нуклеарна магнетна резонанца - НМР, позитрон емисиона томографија - ПЕТ. Дефинитвна дијагноза, као и начин ширења болести се поставља на основу пато хистолошког - ПХ налаза (12).

### **2.3.1. Имицинг дијагностичке процедуре**

#### **2.3.1.1. Ехографија**

је техника која користи рефлексiju ултразвучних таласа високе фреквенције за оцртавање и испитивање унутрашње структуре ткива и органа. Различите структуре унутар тела одбијају ултразвучне таласе у различитом степену и визуелни запис тих таласа се означава као ехограм. У регији главе и врата, ехографија (или ултразвук, УЗ) се користи за иницијалну дијагностику патолошких процеса у органима врата, поду усне дупље, великим пљувачним жлездама и орбити. Свако одступање од ехографски нормалне, хомогене, ехогене паренхиматозне грађе, јасних граница и контура, како органа тако и лимфних чворова, захтева пункцију и/или екстирпацију промена (91).

### **2.3.1.2. Панендоскопија**

подразумева ендоскопско испитивање горњег АДТ (фаринкса и езофагуса, ларинкса и трахеобронхијалног стабла) са циљем детекције суспектних промена слузнице и других лезија. Подразумева комбиновану риноскопију, назофарингоскопију, инспекцију усне дупље и орофаринкса, директну ларингоскопију и хипофарингоскопију, езофагоскопију и бронхоскопију. Дијагностички, има велики значај у постављању дефинитивне ПХ дијагнозе (након учињене биопсије промене и/или слузнице). Нарочито је значајна у дијагностици тумора непознатог примарног порекла са регионалним метастазама у врату (91).

### **2.3.1.3. Компјутеризована томографија - ЦТ**

комбинује низ рендгенских снимака („X“ зраци), снимљених из различитих углова и користи компјутерску обраду за стварање слика пресека ткива. Примена ЦТ-а у дијагностици тумора се заснива на разлици у дензитету (густини) између масног ткива са једне стране и мишићног или патолошки измењеног ткива са друге стране. Распознавање ткива и тумора се може повећати уз апликацију интравенског контраста. Компјутеризована томографија омогућава директну визуелизацију тумора меких ткива, локорегионалних и удаљених метастаза и туморске инфилтрације кости (91).

Комплементарна је за: карцином усне дупље (за процену ерозије кортекса кости или периостеалне инвазије), карцином ларинкса (за процену инвазије хрскавице), синоназалне карциноме и лезије базе лобање (како би се учинила процена ерозије и/или деструкције кости; (12)).

### **2.3.1.4. Нуклеарна магнетна резонанца - НМР**

је радиолошка метода снимања која се заснива на примени јаког магнетног поља, те стимулације помоћу радио таласа и компјутерске технике за обраду добијене слике. То је неинвазивна технологија снимања која производи тродимензионалне детаљне анатомске слике. Често се користи за откривање, дијагностику и праћење болести (91).

У односу на ЦТ, комплементарна је за: 1. карцином усне дупље и других карцинома меких ткива (када није потребна процена инвазије/деструкције кости; код мултиплих амалгамских зубних испуна који могу дати артефакте на ЦТ снимцима), 2. назофарингеални карцином (када је потребно да се процени инвазија структура базе лобање и кранијалних нерава), 3. синоназални карцином (како би се проценило интракранијално ширење и пенетрација у орбиту; као и у диференцијалној дијагностици других обољења синуса), 4. било који КГВ са симптомима кранијалних нерава и клинички суспектну перинеуралну инвазију (12).

### **2.3.1.5. Позитрон емисиона томографија - ПЕТ**

је имидинг дијагностичка процедура са значајним предностима у односу на ЦТ и НМР, јер ПЕТ снимак показује биохемију ткива и органа. Сама процедура подразумева интравенску апликацију контраста (радиофармака, нпр. флуорододеоксиглукоза - ФДГ, који садржи глукозу и радионуклид) који зрачи, а емисија радиоактивног зрачења се мери ПЕТ скенером, на основу чега се компјутерски реконструира слика. ПЕТ томографија се користи у дијагностици карцинома, присуства и раширености метастаза, евалуацији тока и терапије болести. Предности у односу на ЦТ и НМР су: рано

откривање карцинома (због мерења биохемијске активности може прецизно да окарактерише тумор - бенигна или малигна природа), потврђивање метастатске болести и одређивање стадијума болести (ПЕТ томографија скенира цело тело), откривање рецидива болести (јасна диференцијација реста и рецидива тумора од радиотерапијских некроза и других постоперативних промена) и евалуација ефикасности ХТ (упоређивањем туморског метаболизма пре и после терапије; (91, 92)).

### **2.3.2. Градирање (степеновање) и стажирање - одређивање стадијума тумора**

У сврху одређивања степена малигнитета и фазе развоја болести (клинички стадијум), како би се олакшала комуникација међу клиничарима и поређење дијагнозе и стадијума развоја тумора и примењене терапије, уведено је патохистолошко градирање болести и TNM класификација (2).

Патохистолошки, по добијању препарата (инцизионом биопсијом, ексцизионом биопсијом, ресекцијом ткива, и др.) и његовој анализи, у односу на степен диферентованости ћелија тумора (степен морфолошке и функционалне сличности са ткивом од којег потичу), планоцелуларни карциноми се градирају на (2):

- *добро диферентоване* (хистолошки градус 1; lat. HG1; 75% до 100% диферентован),
- *умерено диферентоване* (хистолошки градус 2; lat. HG2; 50% до 75% диферентован),
- *слабо диферентоване* (хистолошки градус 3; lat. HG3; 25% до 50% диферентован) и
- *недиферентоване* туморе (хистолошки градус 4; lat. HG4; 0% до 25% диферентован).

Карциноми са нижим степеном ћелијске диференцијације имају већи малигни потенцијал и лошију клиничку прогнозу тока болести (2). Од осталих патохистолошких чиниоца који индикују степен малигнитета и прогнозе болести (корелирају са агресивношћу) су перинеурално ширење, лимфно-васкуларна инвазија и екстракапсуларно ширење болести код позитивних лимфних чворова (2). Најчешће се карцином директно шири на суседна ткива и органе (вршећи њихову инвазију, инфилтрацију и деструкцију), затим путем лимфне мреже и крвних судова (лимфогено и хематогено ширење) са могућим регионалним и удаљеним метастазама (секундарни туморски депозити, који расту у дисконтинуитету и независно од примарне локализације; (2, 4)).

Одређивање стадијума болести (стажирање), тј. фазе развоја тумора, односи се на клинички степен малигнитета и његово ширење (2). Стажирање, „стејдинг“ (eng. staging), малигну тумора је засновано на величини примарног тумора, захваћености локорегионалних лимфонодуса и постојању удаљених метастаза и значајан је за избор најоптималнијег плана лечења (2, 13). Стејдинг се врши се према TNM класификацији болести, Међународне уније за борбу против рака (franc. Union Internationale Contre le Cancer - UICC) и Америчког друштва за рак (eng. American Joint Committee on Cancer - AJCC; (13, 93)).

Стејдинг TNM систем може да пружи клиничке, радиографске, хируршке и патолошке податке о стадијуму КГВ, где Т означава присуство и величину примарног тумора (при чему класификација величине примарног тумора је специфична за различите локализације), N одговара регионалном лимфонодусу, а М одговара (не) постојању удаљених метастаза. При томе класификација регионалних метастаза у лимфонодусе врата и удаљених метастаза (N; M) јединствена је за све сквамозелуларне КГВ (13).

Иако TNM стадијум варира зависно од локализације тумора, усвојени су општи принципи. Пораст величине примарног тумора се карактерише од T1 до T4, где T0 означава тумор „in situ“. N0 означава да регионални лимфонодуси нису захваћени, док N1-N3 означавају све већи број захваћених регионалних лимфонодуса. Непостојање удаљених метастаза се означава са M0, док M1 означава присуство и удаљеност метастаза (2, 13).

Сходно TNM класификацији, карциноми главе и врата се могу поделити у четири стадијума (93). Први и други стадијум (TNM I/II) подразумевају присуство примарног тумора различите величине ( $\leq 2$ cm;  $\leq 4$ cm), без захватања регионалних лимфонодуса. Око 30% до 40% свих карцинома главе и врата се дијагностикује у овим стадијумима (94, 95). Преосталих 60% случајева се дијагностикује у локорегионално унапредовалим стадијумима (TNM III/IVa/IVb) и око 10% случајева у метастатским унапредовалом стадијуму (TNM IVc); (94–96).

#### **2.4. Терапија карцинома главе и врата**

Пацијенти са дијагностикованим КГВ су јединствени због везе са потенцијално негативним утицајем како тумора тако и терапијске процедуре на свакодневно физичко и психосоцијално функционисање (3). Лечење и рехабилитација болесника је специфично, јер је стоматогнатни систем скуп комплексних међусобних односа његових структура и функција и сваки анатомски дефект за собом повлачи и функционални испад (3, 15, 97). Сходно томе, квалитет живота пацијената са КГВ, хирурзима треба да буде подједнако важан као и излечење (15).

Процент преживелих пацијената након терапијске процедуре је мера успешности лечења тумора, а квалитет живота оперисаних пацијената је мерило успешности хирургије и реконструкције насталих дефеката (15).

У регији главе и врата, реконструкција насталих дефеката првенствено утиче на постојање, тј. не постојање постоперативних функционалних дефицита, што се потом одражава и на све димензије здравља пацијента. С друге стране, лечење малигнитета зрачењем и хемиотерапијом не захтева ресекцију ткива, али исто има утицај на квалитет живота повезан са здрављем (eng. Health Related Quality of Life - HRQoL; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина; (15, 98, 99)).

Савремена терапија КГВ одређена је локализацијом тумора, TNM стадијумом болести и патохистолошким налазом, а условљена је општим стањем пацијента, социоекономским и другим факторима и мотивисаношћу пацијента (3). Протокол лечења укључује мултидисциплинарни тим и приступ, индивидуално за сваког пацијента, а



подразумева хируршко лечење (као примарни метод), радиотерапију, хемиотерапију и потом рехабилитацију пацијента (12).

#### 2.4.1. Хируршко лечење

Примарни (иницијални) метод лечења већине малигнух тумора максилофацијалне регије је хируршка терапија (12). Она подразумева широку ексцизију тумора до макроскопски (клинички) здравог околног ткива, евакуацију (уклањање) регионалних лимфних нодуса (дисекција врата) и реконструкцију насталих дефеката. Широка ексцизија тумора подразумева да се заједно са туморским ткивом у „блоку“ ресецира и слој граничног, клинички здравог ткива, уз патохистолошку потврду границе између туморског и здравог ткива, чиме се контролише радикалност захвата (1, 100).

Широке ресекције меких и коштаних ткива, нарочито код инвазивних форми малигнитета (када карцином захвата и суседна анатомска подручја) уз дисекцију врата (селективну или радикалну) за собом остављају велике дефекте (мутилантне операције; (101)). Тако је код продора тумора у очну дупљу неопходна евакуација њеног садржаја (егзентерација орбите); код продора тумора у виличну кост (горњу или доњу вилицу) неопходна је ресекција горње и доње вилице (максилектомија/мандибулектомија); код продора тумора у носну дупљу неопходна је ампутација носне пирамиде; код продора тумора у ларинкс неопходно је његово уклањање (ларингектомија), и др; (25, 100). Ове мутилантне операције поред новонасталих анатомских дефеката имају за последицу и функционалне поремећаје у домену говора, дисања, жвакања и гутања. У циљу реституције анатомских дефеката и функционалних испада ради се реконструкција дефеката (у примарном или секундарном акту) било локалним, удаљеним или слободним режњевима са микроваскуларном петељком (100, 101).

Одлука о планирању и врсти дисекције врата зависи од локализације и величине примарног тумора (T) и клиничког статуса лимфних нодуса на врату (N). Код метастатски негативног статуса врата (N0), селективна дисекција врата је индикована код T3 и T4 тумора, као и код T2 тумора на локализацијама са већом стопом метастазирања. Код клинички позитивног статуса врата (N+) индикована је радикална дисекција врата, која за собом такође повлачи анатомске и функционалне испаде, док је обострана дисекција врата индикована код тумора који прелазе медијалну линију (језик, фаринкс, и др.) и уколико постоје метастазе на врату обострано (12, 25, 102, 103).

#### 2.4.2. Радиотерапија

Зрачна терапија поред хируршког лечења, има кључну улогу у терапији карцинома главе и врата (12). Радиотерапија користи јонизујуће зраке где се сноп зрака може апликовати као: 1. спољашњи (екстерни; *eng. external beam radiotherapy - EBRT*; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) када се зраци генеришу са удаљености и циљају на туморску промену, или као 2. интерни - брахитерапија са инкапсулираним извором зрачења (који је имплантиран директно у туморско ткиво или је у додиру са тумором; (4)).

Радиотерапија као локорегионална терапијска процедура може бити: *куративна* (примарна), *радикална* (профилактичка и постоперативна) и *палијативна* (код иноперабилних карцинома); (104). У зависности од технике примене разликују се

конвенционална дводимензионална радиотерапија (eng. 2D RT; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) која се примењује углавном у циљу спровођења палијативног зрачења (поље величине 5x5cm до 6x6 cm са два паралелна фотонска латерална поља са енергијама 4 до 6 MeV) и *конформална тродимензионална радиотерапија* (eng. 3D RT; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) која представља стандард радиотерапије КГВ и омогућава прецизније апликовање терапијске дозе зрачења на тумор уз максималну поштеду околног здравог ткива, нарочито уз примену нове технике - интензитет модулисана РТ (eng. Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT, у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина; (4, 104, 105)).

Примарна радиотерапија је индикована у раним стадијумима болести (Т1 и Т2) и код негативног статуса врата (N0), а када постоје контраиндикације за оперативно лечење: 1. присуство два и више коморбидитета, 2. старосна доб пацијента, 3. мотивисаност пацијента, 4. у случајевима хируршки недоступних малигнитета (неоперабилних тумора) и 5. у случајевима када РТ чини основни радикални третман лечења, нпр. код карцинома назофаринкса (4, 96, 100).

Постоперативна (адјувантна) РТ се препоручује код Т1, Т2, Т3 тумора са N2 - N3 статусом лимфонодуса, код Т4 карцинома и било којег N статуса као и за све болеснике са блиским (eng. closed) или позитивним хируршким маргинама (4, 104).

Такође, примена адјувантне РТ са или без ХТ зависи и од осталих фактора ризика:

☞ мали фактори ризика (eng. minor risk factors): блиске хируршке маргине ( $\leq 5$ mm,  $> 1$ mm), дубина инвазије тумора ( $\geq 1$ cm), лимфатична/васкуларна/перинеурална инвазија, слабо диферентовани/недиферентовани карциноми, pT4 тумори, позитиван N статус.

☞ велики фактори ризика (eng. major risk factors): екстракапсуларно ширење тумора, позитивне ресекционе маргине (106).

Пацијенти код којих постоји најмање два мала фактора ризика треба да приме постоперативну РТ, док пацијенти код којих постоји позитивна ресекциона маргина, екстракапсуларно ширење тумора или више од 2 мала фактора ризика треба да приме конкомитантну хемиорадиотерапију (12, 106). Уколико је након хируршког лечења индикована РТ, иста би требала да почне 4 до 6 недеља након операције. За карциноме главе и врата укупна зрачна доза износи од 60 до 70 Gy (греја; eng. Gy/ Louis Harold Gray; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) током шест до седам недеља, а које се испоручују у појединачној (дневној) дози од 1.8 до 2.0 Gy, током пета дана у недељи (12).

Радиотерапија је праћена пострадијационим секвелама које могу бити ране (акутне) и касне (дугорочне; (107)). Ране компликације се могу развити већ након неколико дана од почетка РТ и то су пре свега промене на слuzници усне дупље (радијациони мукозитис), промене на пљувачним жлездама (сиалоаденитис и др.) и осећај сувих уста (ксеростомија), затим промене на кожи (радијациони дерматитис), поремећај/губитак чула укуса и мириса и др. Касне компликације се могу развити од неколико дана до неколико месеци по завршетку РТ и могу трајати годинама. Најчешће касне компликације су атрофија слuzнице, депилација, едем ткива (фиброзе и стазни отоци врата), хондрорадионекроза, остеорадионекроза, тризмус (услед фиброзе

мишићног ткива), пострадијациони каријес, отежано гутање (стриктуре једњака), неуритиси кранијалних нерава и др. (107).

С обзиром да пострадијационе секвеле могу бити врло ограничавајуће по пацијенте (у смислу функционисања и животних навика) неопходно је да пацијенти имају увид у последице зрачне терапије главе и врата (108).

### **2.4.3. Хемиотерапија**

Поред хируршког лечења и зрачне терапије, важну улогу у лечењу карцинома главе и врата има и хемиотерапија (104). Хемиотерапија је системска терапија која подразумева ординирање лекова, који пошто доспеју у организам, делују цистотоксично на ћелије карцинома (уништавајући их) или цитостазно (инхибирајући процес ћелијске деобе и раста) те отуда и назив групе лекова који се примењују у хемиотерапији - цистостатици (104, 109). У свом системском ефекту, хемиотерапија није високо селективна (само за ћелије карцинома), већ утиче и на здраве ћелије (првенствено оне које се брзо деле - ћелије коже, слузнице, крви, полне ћелије, итд.), те отуда настају и нежељени ефекти терапије (109).

У протоколу лечења, у зависности од временског интервала када се ординира и терапијске примене, хемиотерапија може бити (12, 96, 100, 104, 109):

1. *Адјувантна* - облик хемиотерапије који се примењује након завршеног хируршког лечења са циљем елиминације преосталих малигних ћелија (микро метастаза) као и спречавања поновног настанка тумора (реста/рецидива),

2. *Неоадјувантна (индукциона)* - примарни облик хемиотерапије, који се примењује пре хируршке и/или зрачне терапије код пацијента са локорегионално узнапредовалом болешћу, у циљу редукције тумора и снижењу стадијума болести (eng. down staging) са циљем операбилног лечења (ресектабилности) тумора,

3. *Комбинована* хемиотерапија - облик ХТ са РТ, са синергистичким циљем повећања укупног ефекта лечења. Може бити конкомитантна (истовремена) примена РТ/ХТ и секвенцијална (наизменична) примена РТ/ХТ. У регији главе и врата се најчешће примењује конкомитантна РТ/ХТ и то код позитивних ресекционих маргина, присуства вишеструких метастаза (N позитиван статус), перинеуралне инвазије и екстракапсуларног нодалног ширења тумора, и

4. *Палијативна* - облик хемиотерапије који се првенствено ординира у метастатски проширеној болести (M позитиван статус), и као једини метод лечења, те као метод олакшавања симптома болести проузрокованих малигнитетом (12, 96, 100, 104, 109).

Различити цитостатици имају антитуморску активност преко различитих механизма дејства. Могу се примењивати као монохемиотерапија или у комбинацији (два хемиотерапеутика и др.), при чему се на тај начин постиже већа ефикасност у терапији КГВ, а не повећавањем дозе, јер сваки хемиотерапеутик делује на различит (други) сегмент малигне ћелије (109).

Комбинацијом одговарајућих хемиотерапеутика постиже се оптималан спој њиховог деловања у процесу уклањања малигних ћелија (109, 110). Који хемиотерапеутик ће се применити и када, зависи од бројних фактора - антиципиране

стопе излечења, експертизе лекара, стања лимфонодуса, општег стања пацијента, статуса рецептора на малигним ћелијама, и др, па је то одлука коју доноси тим лекара на челу са медикалним онкологом или онкохирургом (110).

Хемиотерапеутици који се данас примењују у лечењу карцинома главе и врата - цисплатин, цетуксимаб, 5-флуороурацил (5-ФУ), доцетаксел, ниволумаб и пембролизумаб, приказани су у Табели 3, заједно са механизмом дејства, индикацијама за примену и нежељеним ефектима (110).

Табела 3. Хемиотерапеутици у третману КГВ

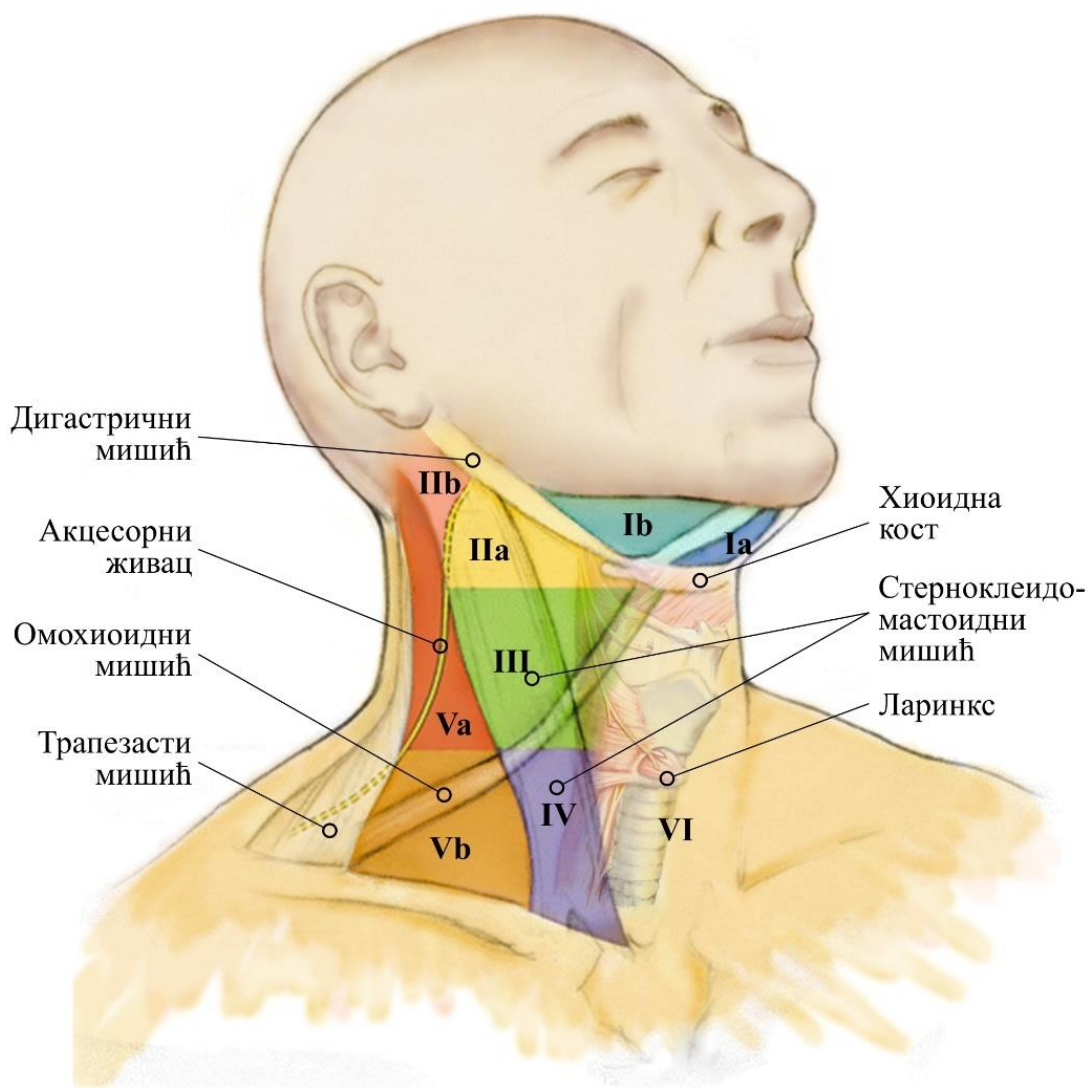
<b>ХЕМИОТЕРАПИЈА</b>			
<b>Хемиотерапеутик</b>	<b>Механизам деловања</b>	<b>Токсичност</b>	<b>Индикације за примену</b>
<b>Цисплатин</b>	Неоргански комплекс тешког метала који има цитостатички ефекат. Испољава своје дејство инхибицијом синтезе ДНК на тај начин што се ковалентним везама везује за ланце ДНК, денатуришући хеликс ланца, проузрокујући смрт ћелије карцинома.	НЕФРОТОКСИЧНОСТ (уринарни/бубрежни поремећај) ОТОТОКСИЧНОСТ (поремећаји уха и центра за равнотежу) ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ поремећаји (мучнина, повраћање, пролив, хепатобилијарни поремећаји) МИЈАЛГИЈА ПЕРИФЕРНА НЕУРОПАТИЈА	Дефинитивна примарна терапија локално узнатредовалих КГВ са конкурентном РТ Адјувантна терапија са постоперативном РТ Индукциона ХТ Метастатски / рекурентни КГВ
<b>Цетуксимаб</b>	Моноклонско IgG <sub>1</sub> антитело које специфично препознаје и везује се за друге протеине - антигене. Цетуксимаб се везује за рецептор епидермалног фактора раста (eng. EGFR), антиген који се налази на површини туморских ћелија. Резултат је неспособност туморске ћелије да прими неопходне сигнале за раст, прогресију и метастазирање.	КОЖНЕ РЕАКЦИЈЕ (промене које личе на акне, свраб, сува кожа, перутање, појачан раст длаке, запаљење нокатне плоче) ПОВЕЋАНЕ СЕРУМСКЕ ВРЕДНОСТИ ЕНЗИМА ЈЕТРЕ ЗАПАЉЕЊЕ СЛУЗНИЦЕ НОСА, УСТА И ЦРЕВА СМАЂЕН НИВО Mg У КРВИ ГЛАВОБОЉА / УМОР МУЧНИНА / ПОВРАЋАЊЕ	Дефинитивна примарна терапија локално узнатредовалих КГВ са конкурентном РТ Адјувантна терапија са постоперативном РТ Метастатски / рекурентни КГВ

<b>5-ФУ</b>	Аналог пиримидина из групе антимаболита, који делује ирверзибилно инхибирајући ензим тимидилат синтазу. Резултат тога је блокада синтезе пиримидина, нуклеотида потребног за ДНК репликацију. Такође, инкорпорира се уместо урацила у ДНК и РНК те прекида процес транскрипције туморских ћелија узрокујући њихову апоптозу.	АЛОПЕЦИЈА СУПРЕСИЈА КОШТАНЕ СРЖИ (леукопенија, еритроцитопенија, тромбоцитопенија) БРОНХОСПАЗАМ ИМУНОСУПРЕСИЈА ХИПЕРУРИКЕМИЈА ЗАПАЉЕЊА СЛУЗНИЦА ТЕШКЕ ДИЈАРЕЈЕ СИНДРОМ „ШАКА-СТОПАЛО“ КАРДИОТОКСИЧНОСТ	Индукциона ХТ  Метастатски/рекурентни КГВ
<b>Доцетаксел</b>	Спада у групу таксана са активном супстанцом добијеном из иглица дрвета тисе. Делује антимиотички, онемогућавајући ћелијску деобу. Везује се за микротубуле ћелија што резултира инхибицијом синтезе протеина, ДНК и РНК.	АЛЕРГИЈСКЕ РЕАКЦИЈЕ (црвенило коже, свраб, отежано дисање, хипотензија) СУПРЕСИЈА КОШТАНЕ СРЖИ (анемија, леукопенија, тромбоцитопенија) ОТОЦИ (ретенција течности) АЛОПЕЦИЈА СТОМАТИТИС ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ НА ЦНС	Индукциона ХТ  Метастатски/рекурентни и КГВ
<b>Ниволумаб</b>	Моноклонско хумано антитело IgG <sub>4</sub> , које се везује за циљани протеин - рецептор програмиране ћелијске смрти (eng. programmed death - 1 receptor, PD-1) који може да заустави активност Т-ћелија.	ГУБИТАК АПЕТИТА ПРОЛИВ АЛЕРГИЈСКЕ РЕАКЦИЈЕ (осип, свраб, вителиго) ХИПЕРГЛИКЕМИЈА ХИПЕРТЕНЗИЈА ПНЕУМОНИТИС КОЛИТИС ТИРЕОИДИТИС ХЕПАТИТИС ЕДЕМИ ГЛАВОБОЉА / ВРТОГЛАВИЦА	Метастатски / рекурентни КГВ
<b>Пембролизумаб</b>	Моноклонско хумано антитело IgG <sub>4</sub> , које се везује за PD-1, спречавајући инхибицију активности Т-ћелија	ПНЕУМОНИТИС КОЛИТИС НЕФРИТИС ЕНДОКРИНОПАТИЈЕ (симптоматски хипофизитис, дијабетес тип 1, хипертиреоидизам) ХЕПАТИТИС	Метастатски / рекурентни КГВ

Извор: Sindhu SK, Bauman JE. Current concepts in chemotherapy for head and neck cancer. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. 2019;31(1):145-54.

#### 2.4.4. Алгоритам (протокол) лечења у зависности од локализације тумора и TNM стадијума болести

Након бројних панел дискусија, анализа рандомизираних студија и метаанализа као и бројних трајала (клиничких студија), америчка Национална свеобухватна мрежа за рак (eng. National Comprehensive Cancer Center - NCCN; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) дала је препоруке за лечење карцинома главе и врата у зависности од локализације карцинома и стадијума болести, односно локорегионалног ширења у лимфонодусе врата и удаљеног ширења тумора (12, 93), слика 3.



Слика 3. Регионални лимфонодуси врата (ауторска слика)

Препоруке NCCN мреже за лечење КГВ по локализацијама карцинома су следеће (12):

### Карцином усне

Представља најчешћи карцином главе и врата (у ужем смислу припада карциному усне дупље). Карцином усне је знатно чешћи на доњој усни него на горњој и комисури усана, док је инциденција метастазирања већа код карцинома горње усне. Лечење карцинома усне се заснива на клиничком стадијуму болести, очекиваним функционалним и естетским резултатима и жељи пацијента.

*У раној фази болести (T1-T2; N0)* хируршко лечење је примарно, а РТ опциона (у смислу контроле локорегионалног ширења болести). Површински карцином доње усне, који највећим делом захвата доњу усну, је боље третирати радиотерапијом као иницијалном методом лечења.

*Код узнапредовалих карцинома усана* (стадијуми III и IV) који деструишу околно меко ткиво стварајући секундарне деформитете, хируршко лечење је метод избора терапије, као и за туморе који се шире у кост (проузрокујући њену деструкцију).

План лечења врата код карцинома усана условљен је стадијумом болести и локализацијом примарног тумора, јер позиција тумора одређује и локализацију захваћених лимфонодуса (у смислу дренаже лимфатика). Позиција тумора у медијалној линији повећава ризик метастазирања у контралатералне лимфне чворове (лимфне чворове супротне стране). Сходно томе, дисекција врата као и постоперативна РТ зависе од клиничког стадијума болести и клиничког статуса врата (N+/N-). За пацијенте са *узнапредовалом болешћу (T3; T4a; N-)* ипсилатерална или билатерална дисекција врата је опциона. Када је болест клинички презентована са палпабилним лимфонодусима врата (N+) препорука је да се учини дисекција врата свих захваћених региона.

Зависно од примене, радиотерапија у лечењу карцинома усана може бити дефинитиван тип лечења (који се састоји од EBRT примене и/или брахитерапије, зависно од величине тумора) или адјувантан тип терапије. Када се радиотерапија примењује као адјувантни тип лечења, T1-T2 лезије се третирају истом дозом зрачења као за карцином коже. У супротном, дозе од 60 до 66 Gy се препоручују зависно од клиничке презентације тумора. У оба случаја, и у дефинитивном и у адјувантном облику лечења, врат се зрачи зависно од фактора ризика (хируршке маргине, перинеурална/периваскуларна/лимфна инвазија).

### Карцином усне дупље

У ужем смислу укључује туморе букалне слузнице, горњег и доњег алвеоларног гребена, ретромоларни троугао, под уста, тврдо непце и предње 2/3 језика. Посматрано као целина, регија усне дупље је богата лимфном мрежом и иницијална нодална дисеминација болести јесте у лимфонодусе од I до III региона врата. Локорегионална проширеност болести је присутна у око 30% пацијента у тренутку постављања дијагнозе, али тај проценат варира од локализације тумора. Тако, карциноми алвеоларног наставка и тврдог непца ретко дају метастазе у врат, док су код пацијената са карциномом предње 2/3 језика метастазе у врату присутне код око 50% до 60% случајева.

*У раном стадијуму болести (T1, T2)* и локорегионалној операбилној болести, хирургија и РТ су стандардне методе лечења. Функционални исход након операције је

повољан у случају реконструкције дефеката режњем. Дефинитивна РТ (првенствено брахитерапијским третманом) резервисана је за пацијенте који су хируршки иноперабилни или одбијају хируршко лечење. Одлука о елективној дисекцији врата доноси се на основу (N) статуса врата и дубине инвазије тумора. Америчка национална свеобухватна мрежа за рак, након бројних анализа, наводи да елективна дисекција врата смањује ризик од морталитета специфичног за болест од 60% до 80%, а да је код пацијената код којих је учињена елективна дисекција врата шанса за реметастане мања за око 30%. Елективна дисекција врата је највише била од користи код тумора чија је дубина инвазије >3 мм. Постооперативна адјувантна терапија зависи од присуства ризико фактора. Зависно пре свега од статуса екстракапсуларног ширења тумора и статуса хируршких маргина, постављају се и индикације за РТ и ХТ као препоруку даљег лечења.

Код пацијената са *узнапредовалом болешћу (T3,T4-N0; T1-T4 N1)* оперативно лечење са дисекцијом врата је примарни метод терапије. Код присуства ризико фактора (2 мања и/или 1 велики и 2 мања) и без обзира на границе мукозне маргине, индикована је РТ са ХТ. За остале факторе ризика – *pT3/pT4, N2-N3* нодални статус, позитиван нодални статус у регији IV и V, перинеурална/васкуларна/лимфатична инвазија препоручује се дефинитивна РТ или ХТ/РТ. Стадијум болести за карцином усне и усне дупље приказан је у Табели 4.

**Табела 4. Груписање по стадијумима (Усна и Усна дупља)**

Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T2	N0	M0
Стадијум III	T3	N0	M0
Стадијум IVa	T1, T2, T3	N1	M0
	T4a	N0, N1	M0
Стадијум IVb	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
	било који T	N3	M0
Стадијум IVc	T4b	било који N	M0
	било који T	било који N	M1

Извор: Brierley DJ, Gospodarowicz KM, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

### Карцином орофаринкса

Подразумева следеће структуре - корен језика, тонзиле, меко непце, задњи и бочне зидове ждрела. Орофаринкс је изузетно богат лимфатицима, па у зависности од захваћене структуре орофаринкса од 15% до 75% пацијената развије локалне метастазе у лимфонодусе. Хумани папилома вирус (lat. p16+) позитиван карцином орофаринкса је биолошки и клинички различито обољење у односу на ХПВ (lat. p16-) негативан карцином. Разликују се првенствено у старосној доби пацијента, тј. ХПВ позитивни карциноми се чешће јављају код млађих особа и имају бољи одговор на терапију. Са



неким изузецима кључних разлика у алгоритму лечења p16+ и p16- карцинома нема. Разлика је у прогнози болести.

Пацијенти са ХПВ позитивним карциномом имају бољу прогнозу и ток болести због мањег броја генских алтерација, бољег радиосензитивног и имунолошког одговора и млађег узраста пацијената (боље опште стање и мањи број придружених хроничних болести).

*Рани стадијум болести (T1-T2, N0-N1 за p16-; T1-T2, N0 или један нодус ≤3 цм за p16+)* може се третирати операцијом примарног тумора уз дисекцију врата или дефинитивном радиотерапијом. Тумори на граници медијалне линије (база језика, задњи зид ждрела, меко непце и тонзиле) су у ризику контралатералних метастаза, па у зависности од клиничке презентације болести може бити индикована и обострана дисекција врата. У одсуству контраиндикација за оперативно лечење, препорука је да хируршка терапија буде примарни модалитет терапије јер се РТ као примарни метод лечења повезује са лошијим исходом болести у дугорочном периоду. Системска ХТ уз РТ је опција лечења за p16- карциноме у N1 стадијуму болести и за p16+ карциноме у стадијуму T1N1 (један нодус ≤3 цм). За пацијенте са позитивним хируршким маргинама препорука је рересекција тумора са РТ или РТ/ХТ. За остале пацијенте, зависно од присуства ризико фактора, примењује се радиотерапија са хемиотерапијом у комбинацији.

*Код локорегионално унапредовале болести (T3-4a, N0-N1 или N2-N3 за p16- негативан статус; T1-T2, cN1 (један нодус >3 цм или 2 и више ипсилатералних нодуса ≤6 цм) или N2 или T3, N0-N3 или T4 за p16+ позитиван статус)* препоручују се три модалитета лечења: 1. конкурентна РТ/ХТ, 2. ресекција примарног тумора и дисекција врата са адјувантном РТ/ХТ, и 3. индукциона ХТ праћена РТ или ХТ/РТ. Конкурентна РТ/ХТ са високим дозама цисплатине је метод избора хемиотерапеутика локорегионално унапредовале болести и код p16+ и код p16- карцинома. Стадијум болести за карцином орофаринкса и хипофаринкса приказан је у Табели 5.

**Табела 5. Груписање по стадијумима (Орофаринкс и Хипофаринкс)**

Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T2	N0	M0
Стадијум III	T3	N0	M0
Стадијум IVa	T1, T2, T3	N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Стадијум IVb	T4a	N0, N1, N2	M0
	T4b	било који N	M0
Стадијум IVc	било који T	N3	M0
	било који T	било који N	M1

Извор: Brierley DJ, Gospodarowicz KM, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

### Карцином хипофаринкса

Анатомски гледано хипофаринкс се пружа од орофаринкса (горње ивице хиоидне кости) до улазног отвора у цервикални део једњака (доња ивица крикоидне хрскавице гркљана). Клинички, у зависности од примарне локализације карцинома, подељен је у три региона: регија пириформних синуса (најчешћа локализација карцинома хипофаринкса, 65% до 85%), латерални (бочни - десни и леви зид) и задњи зид хипофаринкса са учесталошћу карцинома од 10% до 20% и посткрикоидна регија (од 5% до 15%).

Мултидисциплинарни приступ лечењу карцинома хипофаринкса је врло важан, а и поред агресивних мултимодалних терапијских процедура прогноза болести је често лоша.

Алгоритам лечења је пре свега зависан о ресектабилности тумора. Сходно томе, операбилни пацијенти су у зависности од индиковане хирургије подељени у две групе: 1. *рани стадијум болести (T1 и неки T2 стадијум, N0)* који подразумева примарно хируршко лечење са ларинкс презервацијом; и пацијенти са 2. *узнапредовалим стадијумом болести*, код којих је индикована фарингектомија са парцијалном или тоталном ларингектомијом (*T1-4a, било који N стадијум*). Адјувантна РТ треба бити конзилијарна одлука зависно од ризико фактора. Код пацијената са *узнапредовалом болешћу (T1-T3, било који N стадијум)* код којих је индикована парцијална или тотална ларингектомија могу бити лечени са три приступа: 1. индукциона ХТ, праћена додатним модалитетима лечења у зависности од одговора на хемиотерапију, 2. хирургија са дисекцијом врата, праћена постоперативном РТ/ХТ у односу на ризико факторе, и 3. конкурентна ХТ/РТ са цисплатином као леком избора.

### Карцином назофаринкса

Представља редак карцином са инциденцом од 0.6% светске популације, али са највећом преваленцијом удаљених метастаза и са већом учесталошћу и до два и три пута код мушкараца. Јавља се у горњем спрату ждрела (који се налази из носне дупље, а у висину се пружа од доње стране базиларног дела окципиталне кости - ждрелног свода, до увуле и меког непца). Доводи се у везу са ЕБВ као етиолошким фактором.

Лечење превасходно зависи од стадијума болести. Пацијенти са *T1,N0,M0* стадијумом болести треба да буду третирани дефинитивном РТ укључујући и елективну радиотерапију врата. За пацијенте са локорегионално узнапредовалом болешћу - *T1,N1-N3;T2-T4, било који N*; препоруке су конкурентна системска ХТ (цисплатина) са РТ и адјувантна ХТ (цисплатина/5-ФУ). Индукциона ХТ потом праћена конкурентном РТ/ХТ је препорука за пацијенте у T1, N1-N3 стадијуму или T2-T4 и било који N стадијум. Код ЕБВ позитивних карцинома препорука је комбинација три хемиотерапеутика - доцетаксел, цисплатина и 5-флуороурацил. Стадијум болести за карцином назофаринкса приказан је у Табели 6.

**Табела 6. Груписање по стадијумима (Назофаринкс)**

Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Стадијум III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Стадијум IVa	T4	N0, N1, N2	M0
Стадијум IVb	било који T	N3	M0
Стадијум IVc	било који T	било који N	M1

Извор: Brierley DJ, Gospodarowicz KM, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

### Карцинома ларинкса

Представља један од најспецифичнијих КГВ како због могућности лечења тако и жеља пацијената за предложеним лечењем (у смислу очувања гркљана и његове функције). Клинички, ларинкс је подељен у 3 региона: супраглотис, глотис и субглотис, а дистрибуција карцинома, креће се од 30% до 35% (регија супраглотиса), 60% до 65% у регији глотиса и 5% у регији субглотиса. Лечење карцинома ларинкса је високо специфично и укључује мултидисциплинарни приступ и тим медијалних онколога.

Код пацијената са карциномом „*in situ*“, опције лечења укључују: хируршко ендоскопско лечење методом трансоралне ласер микрохирургије (eng. Transoral Laser Microsurgery - TLM) као примарне методе лечења и радиотерапију. За *глотисне* и *супраглотисне* карциноме у раном стадијуму (*I* и *II* стадијум) лечење такође подразумева ендоскопску хирургију (као валидан терапијски приступ) или РТ. Супраглотисна ларингектомија индикована је код мањег броја пацијената и након одлуке мултидисциплинарног тима. Због богате лимфне дренаже супраглотичне регије често је индикована и елективна дисекција врата, чак и у случајевима клинички негативног вратног нодалног статуса. За нодус позитивне карциноме ларинкса препорука је конкомитантна хемиорадиотерапија или хируршко лечење са постоперативном РТ.

Код операбилних *узнапредовалих карцинома глотиса* и *супраглотиса* препорука лечења такође укључује мултимодални приступ. Ако је индикована тотална ларингектомија, али је презервација ларинкса жеља пацијента, онда је избор лечења конкурентна системска терапија са радиотерапијом. Режим укључује: индукцију цисплатине/5-FU праћену РТ; конкурентну РТ и високе дозе цисплатине дате (100mg/m<sup>2</sup>) првог, двадесет и другог и четрдесет и трећег дана радиотерапије; РТ (70 Gy/7 недеља; 2 Gy/фракције). Стадијум болести за карцином ларинкса приказан је у Табели 7.

Табела 7. Груписање по стадијумима (Ларинкс)			
Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T2	N0	M0
Стадијум III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадијум IVa	T4a, T4b	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
Стадијум IVb	T4b	било који N	M0
	било који T	N3	M0
Стадијум IVc	било који T	било који N	M1

Извор: Brierley DJ, Gospodarowicz KM, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

#### Карцином параназалних шупљина (максиларни и етмоидни синус)

Представља релативно редак и асимптоматски тумор све до момента узнапредовалог стадијума болести. Тумори максиларног синуса су чешћи у поређењу са туморима етмоидног синуса.

*I тумори етмоидног синуса* - се обично дијагностикују након рутинске назалне полипектомије или у току назалних ендоскопских процедура. Препоруке у лечењу карцинома етмоидних синуса подразумевају хируршку процедуру уклањања тумора (предња краниофацијална ресекција). Метастазе у цервикалне лимфонодусе су ретке, а ако су присутне, обично су повезане са лошом прогнозом болести. У том случају, код N позитивног статуса врата индикована је дисекција врата са одговарајућом адјувантном терапијом заснованој на присуству/одсуству ризико фактора. Постоперативна РТ/ХТ индикована је код пацијената са присуством фактора ризика: позитивне ресекционе маргине, лезије високог степена малигнитета (eng. „high grade“) и интракранијално ширење болести. Радиотерапија као дефинитивни модалитет лечења, може бити коришћена у случајевима дијагностиковања болести биопсијом промене и након учињене имицинг (радиографске) дијагностике која је негативна (у смислу интракранијалне пропагације тумора). Системска ХТ/РТ може бити коришћена за презервацију ткива орбите и у T4 стадијуму болести.

*II тумори максиларног синуса* - хируршка ресекција тумора за све T стадијуме болести (изузев T4b, било који N) праћена постоперативном терапијом (РТ и/или ХТ) је метод избора терапије. Дефинитивна РТ или системска ХТ/РТ је препоручена за стадијум T4b, било који N, као и за T3-T4, N0 стадијум. Стадијум болести за карцином параназалних шупљина приказан је у Табели 8.

**Табела 8. Груписање по стадијумима (Параназалне шупљине)**

<i>Стадијум 0</i>	Tis	N0	M0
<i>Стадијум I</i>	T1	N0	M0
<i>Стадијум II</i>	T2	N0	M0
<i>Стадијум III</i>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<i>Стадијум IVa</i>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
<i>Стадијум IVb</i>	T4b	било који N	M0
	било који T	N3	M0
<i>Стадијум IVc</i>	било који T	било који N	M1

Извор: Brierley DJ, Gospodarowicz KM, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

#### Карцином пљувачних жлезда

Према својој локализацији може бити у великим пљувачним жлездама (паротидној, субмандибуларној и сублингвалној) или у малим пљувачним жлездама распоређеним дуж слузнице аеродигестивног тракта. Око 20% тумора паротидне жлезде је малигно, док је проценат малигности за субмандибуларну и сублингвалну жлезду између 50% и 80%.

Препорука лечења карцинома пљувачних жлезда је примарно хируршка и потом може бити праћена РТ. Највећи изазов у лечењу карцинома великих пљувачних жлезда јесте код паротидне жлезде, у смислу (не) чувања функције фацијалног (личног) живца. Уколико нема преоперативног испада у функцији фацијалног нерва, онда се он у већини случајева може конзервирати током хируршког лечења (тј. препорука је тотална паротидектомија). Код карцинома код којих постоји преоперативни испад функције личног живца као и код карцинома дубоког режња паротидне жлезде, у већини случајева је индикована радикална паротидектомија уз ресекцију живца. Већина малигнитета дубоког режња паротидне жлезде са инволвирањем фацијалног нерва захтева постоперативну РТ. Код пацијената са узнапредовалом болешћу препорука је дефинитивна фотон, фотон/електрон или конформална РТ. Системска терапија такође може бити индикована као палијативна метода лечења код узнапредовале болести. Код карцинома малих пљувачних жлезда метод избора лечења је хируршка терапија (ексцизија) која у зависности од локорегионалне проширености болести може бити праћена дисекцијом врата и РТ. Стадијум болести за карцином пљувачних жлезда приказан је у Табели 9.

Табела 9. Груписање по стадијумима (Пљувачне жлезде)			
Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T2	N0	M0
Стадијум III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадијум IVa	T4a, T4b	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Стадијум IVb	T4b	било који N	M0
	било који T	N3	M0
Стадијум IVc	било који T	било који N	M1

Извор: Brierley DJ, Gospodarowicz KM, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.

### 3. Показатељи квалитета живота

#### 3.1. Квалитет живота

Квалитет живота представља глобални концепт који се развио током последње четири деценије, а као одговор на уочену потребу да се процени општи утисак пацијента о свом стању и утврди на који начин је то у вези са болешћу и њеном терапијом (3).

По својој дефиницији квалитет живота (eng. Quality of Life - QoL; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) је мултидимензионалан јер представља „перцепцију властите животне позиције од стране појединца у контексту културе и вредносног система у којем живи и у вези је и са његовим здрављем, циљевима, очекивањима, стандардима и интересовањима“ (111). Из дефиниције квалитета живота проистиче и концепт квалитет живота повезан са здрављем (HRQoL) који представља индивидуалну (личну) оцену живота измењену психофизичким статусом и социјалним могућностима услед обољења, повреде или терапије (112). Такође, дефинише се и као индивидуална евалуација здравственог стања и примењеног терапијског модалитета на свакодневни живот обухватајући минимално физичко, психичко и социјално функционисање (113).

Надаље, поред општег здравственог стања и стање оралног здравља значајно утиче на физичко и психолошко функционисање појединца као и на социјалне аспекте индивидуе, од тога како особа изгледа, како говори, како се храни, до тога у којој се мери социјализује са другим људима, одакле проистиче и квалитет живота повезан са оралним здрављем (eng. Oral Health Related Quality of Life – OHRQoL, у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина; (114)). Квалитет живота повезан са оралним здрављем рефлектује утицај стања оралног здравља на квалитет живота (115). Подразумева одсуство инвалидитета и патолошких стања усне дупље, одсуство нелагодности и бола и одговарајуће функције усне дупље у вези са жвакањем, гутањем и социјалним функционисањем у односу на извођење очекиваних улога у друштву и личном доживљају доброг оралног здравља (115).

На квалитет живота утичу особене карактеристике сваког појединог пацијента укључујући убеђења, очекивања и искуства те се тога квалитет живота мора процењивати из перспективе пацијента (116). Квалитет живота је значајна мера исхода и одраз је тачке гледишта пацијента, а симптомско оптерећење пацијента третманом је једна од мера исхода која утиче на квалитет живота (3). Сходно томе, за евалуацију пацијената са КГВ неопходно је узети у обзир широк дијапазон клиничких, терапијских и социо-бихејвиоралних фактора како би се стекла обухватна слика општег здравственог стања пацијента (3). Да би се постигао овај циљ, инструменти - стандардизовани упитници за мерење квалитета живота процењују велики број домена укључујући физичко (функционално), емотивно и социјално благостање (3).

Подаци о квалитету живота могу пружити информације које на више нивоа усмеравају доношење одлука у вези са здравственом заштитом (117). Пружањем конкретних информација о исходима, студије за процену квалитета живота могу да укажу на проблеме који имају значајан утицај на квалитет живота, наведу лекара да провери који проблеми утичу на све три димензије здравља и помогну лекарима да одреде приоритет терапији проблема који се јављају током лечења (105, 118, 119).

### **3.2. Мерење квалитета живота**

У истраживањима квалитета живота мерења квалитета живота се обављају инструментима (упитник/скала; (117, 120)). Добијени одговор се статистички обрађује у нумеричке скорове на основу којих клиничари добијају информације и могу да доносе адекватне одлуке о здравственој нези пацијента (120, 121).

У пракси то функционише на следећи начин. Узме се одређени инструмент и дефинишу се промене у скору које су клинички значајне. Тако би се за терапију, која позитивно утиче на скор у предодређеној мери сматрало да је корисна за пацијента. Алтернатива томе је да клиничари од ње имају корист у смислу поређења, што значи да је одређени скор повезан са одређеним нивоом функционисања - физичког, психичког и социјалног. При томе, подаци од пацијента се прикупљају методом упитника (за самопопуњавање), интервјуом, дискусијом и/или опсервацијом (120, 122).

Инструменти треба да буду једноставни за примену, лако разумљиви, тестирани и доказано валидни и поуздани (тј. да при сваком понављању дају исте резултате за исту групу пацијената) и сензитивни (респонзивни - да одговарају на промене стања пацијента; (122)). Постоји неколико група инструмената (упитника) који су тренутно у употреби за мерење квалитета живота повезаног са здрављем (3). Ови инструменти су развијени првенствено из истраживачког окружења и могу се поделити у 4 категорије: генерички инструменти, инструменти специфични за болест, инструменти специфични за локализацију болести и терапију и инструменти специфични за симптоме (3).

### **3.3. Инструменти – упитници за мерење квалитета живота**

**I – Генерички инструменти;** креирани су за процену квалитета живота и дају нормативне податке од здраве популације одраслих и појединаца са различитим обољењима (123). На основу тога могуће је поредити аспекте квалитета живота особа са различитим обољењима и/или здраве популације. Подразумевају добијање информација о основним карактеристикама, тј. демографским и социо-економским подацима,

здравственом стању појединца, детерминантама здравља, коришћењу здравствене заштите и др. У овој групи упитника, развијени су многи генерички инструменти, а данас у употреби су упитници у форми здравствене анкете (eng. Health Survey; (123)).

**II – Инструменти специфични за болест;** креирани су за процену квалитета живота нарушеног у физичким, психичким и социјалним доменима услед обољења, повреде или терапије (3). Високо су сензитивни јер домени који се евалуирају у овим упитницима су специфични за одређену болест и терапију што омогућава међусобно поређење квалитета живота испитаника (3). Постоје бројни упитници специфични за болест, а у овој студији је коришћен упитник Европске организације за истраживање и лечење карцинома - EORTC (eng. European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина).

Упитник EORTC QLQ-C30 (eng. Quality of life Questionnaire - Core 30 Questionnaire; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) са својих 30 питања покрива аспекте квалитета живота специфичне за карцином, распоређених у 15 скала и садржи питања која поред физичког и психосоцијалног домена служе и за процену симптома (124–128). Психометријска својства упитника EORTC QLQ - C30 показала су поузданост, валидност и сензитивност на промену клиничког статуса (124–128).

**III – Инструменти специфични за локализацију болести и терапију;** креирани су за процену проблема и симптома специфичних за карцином, у зависности од локализације болести (карцинома) и примењеног терапијског модалитета (129). Инструменти специфични за КГВ пружају информације специфичне за локализацију тумора главе и врата што лекарима омогућава боље разумевање функционисања и проблема са симптомима критичним за ову групу пацијената (3). Када се користе заједно са инструментима за општа мерења, широко рефлектују и опште добро осећање (благостање) и честе проблеме са симптомима и функционисањем (3). Најчешћи инструмент у употреби у Европи је додатни модул EORTC упитника, односно модул - Глава и врат 35 (eng. EORTC QLQ - H&N35; Head and Neck 35; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) који је коришћен и у овој студији.

Упитник EORTC QLQ-H&N35 садржи 35 питања која се односе на проблеме у вези КГВ, груписаних у седам подскала. Овај модул је развијен употребом вишестепеног процеса. Питања су одабрана након тестирања на две хиљаде пацијената са КГВ у неколико европских земаља. Интерна конзистентност ових седам подскала је задовољавајућа, а поред тога упитник је показао и сензитивност на промену клиничког статуса (125, 129).

**IV – Инструменти специфични за симптоме;** креирани су за испитивање симптома повезаних са КГВ и релевантном терапијом као што су бол, замор, стрес и депресија (3). Постоје бројне „самокреиране“ анкете за мерење ових симптома као и посебно креирани упитници који процењују интензитет испољености симптома и степен у којем дати симптом утиче на свакодневни живот (3). Ови упитници могу бити коришћени као самостални или у оквиру (саставни део) генеричких и специфичних инструмената за процену квалитета живота (3, 123).



### 3.4. Квалитет живота пацијената са карциномом главе и врата

Критеријуми за процену биопсихосоциолошких последица обољења и терапије пацијената са КГВ у клиничким студијама захтевају одговор на третман, преживљавање и квалитет живота (98, 130). У складу са тим, у великом броју истраживања упоређују се хируршке методе лечења тумора и друге терапијске процедуре са пацијентовим физичким, емоционалним и социјалним благостањем, односно могућношћу да након предузетог лечења пацијент живи физички, ментално и социјално што сличније животу пре лечења (15, 99).

Преживљавање КГВ као искуство, јединствено је у свим групама оболелих од карцинома, због утицаја који лечење и рехабилитација имају на горњи аеродигестивни тракт и свакодневно функционисање (22). Сваки анатомски дефект за собом повлачи и функционални испад, па се у спроведеним студијама траже решења за јединствене изазове пред којима се налази ова популација и за тријадну психосоцијалног, функционалног и физичког терета преживљавања (22). У овом смислу, најинформативнијом студијом се показала она коју су спровели Терел и сарадници, који су утврдили да постоји већи број клиничких, терапијских и социо-бихејвиоралних фактора који су значајни предиктори квалитета живота ове групе пацијената. Најснажнији предиктори негативног исхода били су присуство сонде за храњење и коморбидитети. Умерени предиктори били су време протекло од постављања дијагнозе, трахеотомија, хемиотерапија и радиотерапија, локализација и стадијум тумора, док су се демографски подаци, показали као значајни показатељи који би требали бити узети у обзир приликом одлучивања о терапијској процедури (14).

Када су у питању социо-демографске карактеристике испитаника са КГВ и присуство других обољења, утврђено је да жене имају ниже скорове квалитета живота од мушкараца као и да су животна доб, незапосленост, нижи социоекономски статус и присуство коморбидитета показатељи лошијег квалитета живота (130, 131). Коморбидитети су предиктор преживљавања као и квалитета живота (130, 132). Конзумација алкохола и пушење утиче на преживљавање као и на целокупан квалитет живота (133, 134). Породични проблеми и подршка се ређе наводе, али су сексуални проблеми изражени (смањен либидо и упражњавање секса) што се сматра и последицом саме болести, а не само третмана (135). Мехнерт и ср. наводе да највећу преваленцију за било који поремећај психолошке димензије здравља имају пацијенти оболели од карцинома, а на другом месту оболели од карцинома главе и врата (136) и да је квалитет живота бољи у пацијената који су у стабилним везама (браку, ванбрачној заједници) и да је брачно задовољство важан модификујући фактор психичког дистреса (137) и смањења скорa депресије (138, 139).

Клиничке карактеристике као значајни предиктори функционалног статуса су карактеристике тумора (локализација, стадијум) и модалитет терапије - хируршка, РТ и ХТ (140, 141). Операција примарног тумора има последице на говор, жвакање и гутање (142–144), док је дисекција врата предиктор бола и физичког функционисања (145, 146). Радио и хемиотерапија могу изазвати нежељене ефекте који могу бити врло ограничавајући по пацијенте (147). Ово, посматрано у физичком (функционалном) статусу може довести до смањења индекса телесне масе услед одбијања хране и

неухрањености и губитка мишићне масе (148–150). То се даље одражава на немогућност обављања базичних активности дневног живота - ADLs (eng. Activities of Daily Living - ADLs; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) на првом месту личне хигијене и на немогућност обављања инструменталних активности дневног живота - IADLs (eng. Instrumental Activities of Daily Living - IADLs; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) на првом месту послова у кући (домаћинству), потом и самосталног обављања куповине и коришћења јавног превоза (151). Балансираном исхраном, умереном физичком активношћу и вежбањем утиче се на самопоуздање пацијента и ресоцијализацију у друштву (152, 153).

Обим истраживања квалитета живота пацијената са КГВ у константном је порасту, а спроведене студије пресека у истраживачком окружењу процењивале су предикторе квалитета живота на узорку пацијената са примарним карциномом једне одређене локализације - ларинкса, фаринкса, усне дупље и др. и/или лечених специфичним терапијским модалитетом (3, 98, 154–157). Врло је мали број студија (ниједна у нашој земљи) спроведено на пацијентима са различитим локализацијама КГВ лечених комбинацијом терапијских модалитета, све заједно, као део већег интервенцијског подухвата за процену квалитета живота и усмеравање пацијената и лекара кроз процес лечења и преживљавања карцинома (3, 98, 158, 159).

Стога је ово истраживање имало за циљ да утврди сопствену перцепцију здравља пацијената са КГВ и повезаност демографских, социјално-економских и бихејвиоралних фактора ризика, као и клиничких карактеристика обољења и терапијских модела лечења са показатељима квалитета живота повезаног са здрављем. При томе, прикупљени подаци могу пружити информације на основу који бих се креирао алат (водич) за планирање процена потреба преживелих од КГВ и њихових неговатеља - SNAP (eng. Survivorship Needs Assessment Planning Tool; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина; (118, 160, 161)).

### **3.5. „SNAP“ алат за планирање процена потреба преживелих од карцинома главе и врата и њихових неговатеља**

Пацијенти са карциномом главе и врата осим што се носе са болешћу која их животну угрожава уједно морају да се носе и са утицајем који терапија има на обољење, како на функционалне тако и на естетске аспекте (3). Стоматогнатни систем је скуп комплексних међусобних односа његових структура и функција, попут говора, жвакања, гутања, дисања и др., а повезаних са психосоцијалним интеракцијама које су од велике важности за појединца (162). Зависно од примењене терапије, хируршко лечење може имати за последицу губитак фацијалног интегритета и настале анатомске дефекте, док истовремена примена радио и хемиотерапије може проузроковати дугорочне и касне нежељене ефекте терапије (163, 164). Иако постоје докази да код преживелих постоје овакви симптоми - дугорочни и касни нежељени ефекти, недовољно је информација о временском интервалу до њихове појаве или преваленције у фази након терапије међу преживелима (20, 21).

Тренутно доступни подаци показују да се они који су преживели КГВ сусрећу са мноштвом физичких, психоемоционалних, друштвених, духовних и економских ефеката (20). Иако неки проблеми повезани са карциномом као што су когнитивне или социјалне

потешкоће временом слабе, одређени симптоми попут замора, болова и проблема са спавањем перзистирају, а код неких преживелих физички и психолошки симптоми остају изражени и до десет година након лечења (9, 20, 164).

За ефикасно управљање болешћу неопходно је да пацијент научи да препозна и пријави проблеме (20, 165). Процењивање потреба, преживелима нуди могућност да на структурисан начин искажу своје потребе као и да се извештавање о проблемима насталим током и после лечења нормализује и легитимизује (20, 161, 166). Да би се ово постигло неопходно је идентификовати физичке, емоционалне и социјалне изазове са којима се суочава популација преживелих од карцинома главе и врата користећи извештаје самопроцене пацијената - PROs (eng. Patient Reported Outcomes Assessment; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) у клиничкој пракси (167). Прикупљени подаци могу пружити информације на основу којих би се креирао алат за планирање процена потреба преживелих од карцинома главе и врата и њихових неговатеља у циљу креирања протокола неге који обухвата клиничке, терапијске, биопсихосоцијалне и рехабилитационе мере подршке (20, 161, 166, 167).

У вези са наведеним, неопходно је да се из перспективе пацијената са примарним КГВ идентификују проблеми са којима се ови пацијенти суочавају, како у току тако и после завршеног лечења, а како би се одредио садржај будућег SNAP алата. Према извештају америчког Института за медицину, „Од пацијента оболелог од карцинома до карцином преживелог: Изгубљен у транзицији“, истакнути су јединствени проблеми са којима се сусрећу преживели, као и све већа потреба за препорукама у погледу пружања квалитетне здравствене заштите и неге пацијената (168).

Према извештају, садржај SNAP алата треба да садржи смернице за клиничку праксу које покривају пет кључних области како би се пружиле препоруке за најбољу праксу, фокусирајући се на улогу коју имају лекари из примарне здравствене заштите, лекари у саставу онколошког тима и неговатељи који брину о преживелима (168). Тих пет области су:

- надзор ремисије КГВ
- рано откривање (скрининг других примарних карцинома)
- процена и контрола над физичким и психосоцијалним дугорочним и касним последицама КГВ и примењене терапије
- промоција здравља, и
- координација неге и резултати праксе

Предложени SNAP алат, а према наведеним кључним областима америчког Института за медицину, саставни је део ове докторске дисертације и налази се у прилогу, као Прилог А.

## **II ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА**

### ***Циљеви овог истраживања су следећи:***

1. Идентификовати клиничке и терапијске групе пацијената лечених од КГВ са значајно лошијом самопроценом физичке, психолошке и социјалне димензије здравља и квалитета живота.
2. Утврдити значајне демографске, бихејвиоралне, социо-економске, психо-физичке, клиничке и терапијске предикторе укупног здравља код пацијената лечених од КГВ.
3. Утврдити психометријске одлике упитника ОНIP - 14 (eng. Oral Health Impact Profile 14) код пацијената лечених од КГВ.
4. Установити дугорочне (eng. long term effects) и касне (eng. late term effects) нежељене ефекте (симптоме) које узрокује комбиновање терапијских модела и креирати SNAP алат за планирање процена потреба преживелих од КГВ и њихових неговатеља.

### ***На основу дефинисаних циљева истраживања, постављене су следеће радне хипотезе:***

1. Пацијенти са карциномом ларинкса и орофаринкса лечени комбинацијом терапијских модалитета имају значајно лошију самопроцену димензија здравља и квалитета живота у односу на пацијенте са карциномима друге локализације.
2. Код пацијената лечених од КГВ постоје различити демографски, бихејвиорални, социо-економски, психо-физички, клинички и терапијски предиктори који независно и значајно утичу на све аспекте здравља те квалитет живота.
3. ОНIP - 14 упитник има адекватан ниво поузданости, интерне конзистентности и валидности мерења утицаја стања оралног здравља на квалитет живота пацијената лечених од КГВ.
4. На основу установљених дугорочних и касних нежељених ефеката (симптома) узрокованих комбиновањем терапијских модела, могуће је креирати SNAP алат за планирање процена потреба преживелих од КГВ и њихових неговатеља.

### **III МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА**

У оквиру ове докторске дисертације, спроведено истраживање је по типу студије пресека.

#### **4. Место и време истраживања**

Истраживање је спроведено у Служби за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничко болничког центра (КБЦ) Земун, у Београду, у периоду од 1.1.2014. до 30.6.2018. године.

##### **4.1. Испитаници**

Критеријуми за укључивање у истраживање били су:

- Пацијенти са патохистолошки верификованом дијагнозом планоцелуларног карцинома структура главе и врата
- Завршене и/или у току терапијске процедуре (хируршко лечење или хируршко лечење и /или РТ и ХТ)
- Старост 18 година и више, и
- Способност да самостално дају одговоре на питања из упитника, као и способност да дају сагласност на информисани пристанак за истраживање.

Број испитаника је одређен према програму G\*Power. Имајући у виду да се анализа добијених података највише заснивала на линеарној регресији како би се утврдили предиктори, на основу ове анализе је израчунат потребан број испитаника. За примену линеарне регресије у анализи до 20 предикторских варијабли за  $\alpha = 0.05$  и снага  $(1-\beta) = 0.95$  било би потребно најмање 220 испитаника (169). С обзиром да је креирано више регресионих модела у којима су зависне варијабле одвојено тестиране, испитивањем је обухваћено укупно 345 пацијената који су консекутивно укључивани.

##### **4.2. Етичност испитивања**

Свим испитаницима је објашњено да је учествовање у истраживању на добровољној основи и да ће се сви подаци добијени у истраживању чувати као поверљиви и да у сваком тренутку испитивања могу одустати без икаквих последица (Прилог Б). За све испитанике је обезбеђена писана сагласност на информисани пристанак за истраживање (Прилог В). Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничко болничког центра Земун, под бројем 27/1 и од стране Комисије за етичност клиничких испитивања на човеку Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, под бројем 01-39/153/1.

##### **4.3. Процедуре**

Код свих учесника (пацијената) у истраживању спроведене су следеће процедуре:

- анамнеза и детаљан клинички преглед,
- „имицинг“ радиолошка дијагностика,
- хируршко лечење и
- патохистолошка верификација карцинома.

У случају потребе, тј. зависно од патохистолошког налаза и TNM стадијума болести, пацијенти су представљани Онколошком конзилијуму у Служби медикалне онкологије КБЦ Земун. У састав конзилијума улазили су: хирург одговарајуће гране медицине (у случају овог истраживања, максилофацијални хирург и/или оториноларинголог), интерниста - хемотерапеут и патолог из КБЦ Земун и радиотерапеут из Института за онкологију и радиологију Србије (ИОРС). Конзилијум доноси одлуке о третману онколошких болесника у складу са важећом медицинском доктрином. По одлуци Конзилијума, хируршко лечење спроводило се у Служби за ОРЛ и МФХ КБЦ-а Земун. Уколико је била индикована ХТ, иста се спроводила у Служби медикалне онкологије КБЦ Земун, док су се одлуке о спровођењу радиотерапије и комбиноване РТ и ХТ реализовале у ИОРС-у.

У складу са важећом медицинском праксом, вршене су редовне контроле пацијената, хируршке и онколошке, те евалуација болести и лечења и анкетирање испитаника.

#### **4.4. Прикупљање података**

Све информације добијене овим истраживањем се сматрају поверљивим и подаци се користе једино у статистичке сврхе (унос, обрада и анализа) и то збирно, без могућности да се у било ком моменту открије идентитет пацијената.

Клиничке карактеристике обољења и тока болести забележене су из медицинске документације пацијента са КГВ, и то су:

- дијагноза (на основу патохистолошког налаза),
- време постављања дијагнозе,
- локализација тумора,
- стадијум болести (на основу TNM класификације),
- предузета терапијска процедура (хируршка или хируршка и радио и хемиотерапија),
- присуство хроничних болести - коморбидитета,
- присуство сонде за храњење и
- присуство трахеостоме.

Сагледавање доживљаја здравственог стања као индивидуалне перцепције и евалуације сопственог здравља, омогућено је применом стандардизованих упитника за самопроцену здравља, анкетирањем испитаника.

Анкетирање је обављено методом самопопуњавања и методом интервју „лице у лице“ са аутором истраживања, за време редовних хируршких и онколошких контрола. Приликом самопопуњавања упитника, сваком испитанику је била омогућена помоћ од стране аутора истраживања, уколико је била потребна. Упитници су уз претходно објашњење о начину одговарања били дати на попуњавање уз напомену да се ради о истраживању у научне сврхе, а не о дијагностичкој процедури. Анкетирање испитаника је учињено без временски ограниченог рока попуњавања упитника и интервјуа.

## 4.5. Упитници

### 4.5.1. Генерички инструменти

За потребе овог истраживања коришћени су Упитници из националне студије „Истраживање здравља становништва Србије“ за 2013. годину, коју је спровело Министарство здравља Републике Србије у сарадњи са Институтом за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, у складу са препорукама европске Агенције за статистику - Еуростат (170).

Коришћен је европски генерички инструмент у форми здравствене анкете - EHIS (eng. European Health Interview Survey; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина; (170)).

За употребу овог инструмента добијена је писана сагласност од Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, а употребљен оригиналан инструмент Института, је прилог Г ове дисертације.

Инструмент EHIS се састоји из четири модула који покривају здравствени статус испитаника, детерминанте здравља, коришћење здравствене заштите и социјално економски аспект. Намењен је свим испитаницима узраста 15 и више година. Састоји се из два дела:

☞ *Упитник за становништво узраста 15 година и више - самопоуњавање*; коришћени су модули: „хигијенске навике“, „пушење“, „употреба алкохола“. Ови модули дају дескриптивне податке о навикама у личној хигијени, о пушачком статусу и употреби дувана и цигарета као и податке о конзумирању алкохола.

☞ *Упитник за становништво узраста 15 година и више - интервју*; коришћени су модули: „основне карактеристике“ (упитник демографски и социоекономски подаци), „здравствено стање“ (упитник о здрављу испитаника - PHQ8, обухвата присуство депресивних симптома; упитник за перцепцију стреса; упитник присуства хроничних болести; упитник активности дневног живота - ADLs; упитник инструменталних активности дневног живота - IADLs); упитник самопроцене бола), „детерминанте здравља“ (упитник социјалне подршке - Осло 3; упитник навике у исхрани; упитник степен ухрањености).

*Упитник демографски и социоекономски подаци* је примењен за прикупљање основних демографских параметра: пол, године, место рођења, место становања, ниво образовања, с ким испитаник живи, запосленост, занимање и др.

*Упитник о здрављу пацијента PHQ-8* (eng. Patient Health Questionnaire; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) са високом сензитивношћу (88%) и специфичношћу (88%) детектује симптоме депресије (171). Ово је кратак скрининг упитник са 8 питања којим се врши самопроцена присутних депресивних симптома и њихова тежина. Сва питања имају скалу за одговор по принципу Ликерт-ове скале у распону од не уопште = 0 до скоро сваки дан = 3. Укупни скор представља суму свих одговорених питања и он може бити у распону 0-24. Скор од 10 представља значајне депресивне симптоме који су у клиничком опсегу за депресију.

*Упитник за перцепцију стреса* је примењен за дескриптивну самопроцену стреса. Упитник даје податак под коликим стресом (притиском) је испитаник био у претходне

четири недеље и то у форми четири питања, од 1 да није био под стресом до 4 да је његов живот скоро неподношљив.

*Упитник присуства хроничних болести* подразумева да испитаник у поље намењено за одговор попуни потврдно, ако је имао неки од понуђених 16 коморбидитета.

*Упитници ADLs и IADLs*; мере две категорије физичке активности:

- основне (базичне) активности - потешкоће да испитаник самостално једе, легне/устане из кревета, седне/устане са столице, облачи се/свлачи се, користи тоалет и купа се/тушира, и
- инструменталне активности - самостално припремање хране, коришћење телефона, коришћење јавног превоза/куповина, узимање лекова, обављање лакших/тежих кућних послова и вођење рачуна о финансијама.

Сва питања имају скалу за одговор по принципу Ликерт-ове скале у распону од уопште не могу = 0 до без тешкоћа = 3. Укупни скор за ADLs је између 0 и 15, а за IADLs између 0 и 21. Мањи скор указује на веће потешкоће у обављању основних и инструменталних активности дневног живота. Ова два упитника, креирана су од стране Каца, Лотона и Бродија и користе се за процену нивоа самосталног обављања базичних физичких активности и нивоа помоћи (што индиректно говори о зависности пацијента) која је испитаницима потребна при обављању истих (151, 172).

*Упитник социјалне подршке, Осло - 3*, креиран је од стране Далгарда и обухвата три питања која се односе на друштвену подршку коју испитаник има од своје најближе околине, могућност да добије практичну помоћ (од комшија) у случају потребе и интересовање и забринутост које показују други људи према испитанику (173).

Одговори су по принципу Ликерт-ове скале и крећу се у распону од 1 до 4 за прво питање и од 1 до 5 за друго и треће питање. Укупни скор је сума одговорених питања и може бити у распону 3-14 где већи скор указује на виши ниво подршке. Тотални скор је подељен у три категорије нивоа подршке: низак (3-8 скор), осредњи (9-11 скор) и висок (12-14 скор).

*Упитник навике у исхрани*, даје нам дескриптивне податке о навикама испитаника у исхрани, тј. коју врсту масноћа употребљавају у исхрани, колико често конзумирају свеже воће и поврће, месо, рибу, кондиторске производе (слаткише) и др.

*Упитник степен ухрањености*, подразумева да испитаник упише своју телесну висину (изражену у центиметрима) и телесну тежину (изражену у килограмима) на основу чега се израчунава индекс телесне масе - BMI (eng. body mass index - BMI; у остатку текста ће бити коришћена енглеска скраћеница термина) и потом врши категоризација испитаника у четири групе: потхрањени, нормално ухрањени, предгојазни и гојазни. Класификације статуса телесне тежине према индексу телесне масе и категоризација испитаника, учиниће се на основу упутстава званичне ендокринолошке странице, америчког Националног центра за биотехнолошке информације (eng. National Center for Biotechnology Information; (174)).



#### 4.5.2. Инструменти специфични за болест

За потребе овог истраживања коришћени су:

☞ Упитник *EORTC QLQ-C30*, који са својих 30 питања покрива аспекте квалитета живота специфичне за различите карциноме, ефекте лечења и одређене симптоме. Питања упитника су распоређена у 15 скала (124–128).

Шест скала *EORTC QLQ-C30* упитника мери квалитет живота и функционалност и има два или више питања: *глобално здравствено стање/QoL* (2 питања), *физичко функционисање* (5 питања), *животна улога испитаника - „Role“ функционисање* (2 питања), *емоционално функционисање* (3 питања), *когнитивно функционисање* (2 питања) и *социјално функционисање* (2 питања). Девет скала мери специфичне симптоме/проблеме и представљају симптом скале, које су изведене из по једног питања: *умор, мучнина и повраћање, бол, диспнеа, инсомнија, губитак апетита, констипација, дијареја и финансијске потешкоће* (124–128).

Од свих питања, 28 њих има скалу за одговор по принципу Ликер-тове скале у распону од нимало = 1 до много = 4; док два питања имају скалу за одговор по принципу Ликер-тове скале у распону од врло лоше = 1 до одлично = 7. Скорови свих скала су трансформисани у скалу 0-100, где већа вредност скор првих шест скала представља бољи квалитет живота/функционалност, док већа вредност девет симптом скала представља израженији симптом, тј. проблем (127).

За коришћење *EORTC QLQ-C30* упитника добијена је електронска писана сагласност *EORTC* групе. Коришћен оригиналан *EORTC QLQ-C30* инструмент је прилог Д ове докторске дисертације.

☞ Упитник *Утицај оралног здравља на квалитет живота - ОНП-14* (eng. Oral Health Impact Profile 14; у остатку текста биће коришћена енглеска скраћеница термина), мери испитаникову перцепцију утицаја стања оралног здравља на социјалну сферу и квалитет живота уопште (175, 176).

Коришћена је верзија *ОНП-14* упитника коју су превели Станчић и ср. (177), а за потребе истраживања на старој популацији у Србији модификовали и прилагодили Чанковић и ср. (178).

Упитник има укупно 14 питања која се односе на орално функционисање, тј. тегобе које болесник има у обављању основних оралних функција, као што су тегобе у вези са жвакањем, говором, присуство бола и сужен избор хране. Такође, питања се односе и на његов психички одговор на присутне тегобе и социјалне последице истих. Одговори у свим питањима су по принципу Ликер-тове скале у распону од уопште не = 0 до константно = 4. Сума свих одговора је укупни скор и распон тоталног скор је од 0 до 52. Што је скор већи, то је већи негативан утицај оралног стања на квалитет живота. Психометријске студије су показале да је ово упитник који врло поуздано и валидно мери квалитет живота повезан са оралним здрављем (179–189).

Упитник *ОНП - 14* је јаван и као такав је доступан на интернету („on line“) и на енглеском и на српском језику и за његово коришћење није била потребна сагласност аутора упитника. Употребљен *ОНП-14* инструмент је прилог Ђ ове дисертације.

### 4.5.3. Инструменти специфични за локализацију болести и терапију

За потребе овог истраживања коришћен је модул за главу и врат EORTC упитника, односно:

☞ *Упитник Глава и врат 35* (EORTC QLQ-H&N35) који је креиран за особе које имају КГВ и има 35 питања; овај модул процењује специфичне симптоме/проблеме и страну ефеката третмана, социјалну функцију и изглед тела - сексуалност (127–129).

Питања су распоређена у следеће симптом скале: бол у глави и врату (4 питања), потешкоће са чулима (2 питања), потешкоће са говором (3 питања), потешкоће при јелу у друштву (4 питања), потешкоће у социјалном контакту (5 питања), мање сексуалности (2 питања), проблеми са зубима (1 питање), потешкоће у отварању уста (1 питање), сува уста (1 питање), лепљива пљувачка (1 питање), кашаљ (1 питање) и осећати се болесно (1 питање); (127–129).

Сва питања имају скалу за одговор по принципу Ликер-тове скале у распону не уопште = 1 до веома много = 4. Скорови свих скала трансформисани су у скалу 0 - 100, где већа вредност представља израженији симптом/проблем. Такође, упитник има још пет питања којима се испитује употреба лекова и нутритивних суплемената, употреба сонде (цеви) за храњење, губитак и добитак телесне тежине. Одговор на овим питањима може бити ДА/НЕ (127).

За коришћење српске верзије EORTC QLQ-H&N35 упитника добијена је електронска писана сагласност EORTC групе. Употребљена оригинална верзија инструмента је прилог Е ове дисертације.

### 4.5.4. Инструменти специфични за симптоме

За потребе овог истраживања коришћени су: *упитник* о здрављу испитаника - *RHQ8*; *упитник* за перцепцију стреса; *упитник* присуства хроничних болести. Наведени упитници су инкорпорирани у EHS упитник и претходно објашњени.

## 4.6. Формирање узорка

Испитивањем је обухваћено укупно 345 пацијената лечених од КГВ. У оквиру истраживања, на основу локализације примарног тумора извршена је подела пацијената у три групе: ларингеални карциноми, орофарингеални карциноми (карциноми усне дупље и фаринкса - епифаринкс, орофаринкс и хипофаринкс) и карциноми друге локализације.

Стадијум тумора на основу тежине је дихотомизован према TNM класификацији у стадијум I и II наспрам стадијума III и IV. Због потенцијалног утицаја терапије на козмезис (физички изглед) и важних функција као што су способност комуницирања и говор, жвакање, гутање и дисање, у зависности од примењене терапије извршена је подела у четири групе:

I група: хируршка терапија (у оквиру које су се формирале две под групе - мутилантна и немутилантна хируршка терапија),

II група: хируршка и радиотерапија,

III група: хируршка и хемиотерапија и

IV група: хируршка и радио и хемиотерапија

С обзиром да на свеукупно функционисање пацијента може утицати време које је прошло од момента постављања дијагнозе до тренутка истраживања као и чињеница да ли и даље прима терапију, како би смо испратили функционалне промене као и промене симптома кроз протекло време, испитаници су у односу на време прошло од постављања дијагнозе подељени у три групе:

I група:  $\leq 1$  месец,

II група: од 1. месеца до 12 месеци (када је и највећа вероватноћа да примају терапију) и

III група:  $> 12$  месеци

У циљу постизања хомогености узорка, а за потребе статистичке анализе, извршена је подела испитаника по горе наведеним групама у приближно једнаком броју по групама, у зависности од локализације тумора, терапијске процедуре и стадијума болести.

## 5. Статистичка анализа

У овом истраживању анализирани су следећи подаци (варијабле):

☞ независни подаци (могући предиктори): демографски, социоекономски и бихејвиорални подаци - пол, старосна доб, брачни статус; ниво образовања, запослење/финансијске потешкоће, ниво социјалне подршке (Осло - 3 скала)/социјални контакт; конзумирање алкохола и пушење.

☞ клинички и терапијски подаци: време постављања дијагнозе/време протекло од дијагнозе, TNM стадијум болести, локализација карцинома, ниво депресивних симптома (PHQ скор), умор, сексуалност, присуство трахеостоме и перкутане ендоскопске гастростоме ( ПЕГ-а), коморбидитети (присуство хроничних болести), степен ухрањености (BMI); терапијски модел (хируршки или хируршки и РТ /хируршки и ХТ/ хируршки и РТ и ХТ) и конзумирање лекова и суплемената.

Методe дескриптивне и аналитичке статистике су употребљене за анализу добијених података.

Методe дескриптивне статистике укључивале су: апсолутне вредности, проценте, средња вредност ( $\bar{x}$ ) и мере дисперзије (стандардна девијација -  $SD$  и стандардна грешка -  $SE$ ).

Методe аналитичке статистике укључивале су:

- Пирсонов  $\chi^2$  тест за тестирање разлика у не континуираним - категоријалним варијаблама;
- $t$  - тест за тестирање разлика континуираних варијабли између две групе;
- Анализа варијансе (eng. Analysis of Variance - ANOVA; у остатку текста, биће коришћена енглеска скраћеница термина), post-hoc Bonferroni метод, за тестирање разлика континуираних варијабли између три и више група у скоровима упитника;
- Пирсонов коефицијент корелације ( $r$ ) је коришћен за утврђивање повезаности између континуираних варијабли;

- Кластер анализа (eng. K - means cluster) је урађена да би се класификовали испитаници у одређене групе, у односу на одговоре из упитника. Тако су на основу свих одговора на упитнику QLQ-C30 скорова и скала функционалности и глобални QoL испитаници сврстани у две групе - низак и висок ниво квалитета живота. На основу одговора на упитник OHIP-14 сви испитаници су сврстани у две групе - низак и висок ниво OHRQoL. Према одговорима на QLQ-C30 девет симптома скала, испитаници су сврстани у две групе - низак и висок ниво општих симптома. Према одговорима на H&N35, 13 симптома скала, испитаници су сврстани у две групе - низак и висок ниво симптома код карцинома главе и врата. На крају су испитаници сврстани у две групе и према одговорима на упитнику ADLs/IADLs - низак и висок скор активности дневног живота;
  - Регресиона анализа је коришћена за анализу предиктора квалитета живота. Примењена је аутоматска регресиона анализа као мултиваријантна метода (eng. forward stepwise method). Регресиони модел је креиран са једном зависном варијаблом и више независних. Зависна варијабла је био скор на упитнику QLQ-C30, тј. пет скорова скала функционалности и глобални QoL и укупни OHIP скор. Независне варијабле су биле сви демографски и клинички параметри и појединачни симптоми из упитника QLQ-C30 и H&N35;
  - Психометријска анализа. За потребе основне психометријске анализе упитника OHIP-14 статистичка анализа је укључивала факторску анализу, тестирање унутрашње конзистентности мерења и тестирање конструкционе валидности (тј. познате групе и конвергентна/дискриминативна валидност; (179–189)).
- ☞ факторска анализа (тј. експлораторна факторска анализа [EFA] и конфирматорна факторска анализа [CFA]) је метода тестирања конструктивне валидности упитника и укључивала је две одвојене анализе (190, 191). За потребе факторске анализе цео узорак је прво подељен методом случајног узорака на два подузорка. Са једним подузорком од 162 испитаника урађена је EFA применом методе главне анализе фактора (eng. principal axis factoring - PAF, промакс метод екстракције фактора). Потом је на другом подузорку од 183 испитаника урађена CFA, где су свих 14 OHIP питања тестирани применом методе максималне вероватноће (eng. maximum likelihood solution). Процена одговарања модела подацима (eng. model fit) је анализирана следећим индикаторима - CFI (eng. comparative fit index), TLI (eng. Tucker-Lewis index) и RMSEA (eng. root mean square error of approximation) са следећим граничним вредностима:  $TLI$  и  $CFI \geq 0.90$ ,  $RMSEA \leq 0.08$  адекватно;  $TLI$  и  $CFI \geq 0.95$ ,  $RMSEA \leq 0.06$  добро;  $RMSEA \leq 0.10$  маргинално (180, 181, 187).
- ☞ тестирање унутрашње конзистентности мерења укључивало је дескриптивну анализу скорова питања и одређивање Кронбаховог  $\alpha$  коефицијента. Израчунати су ефекти „пода“ и „плафона“, као проценат испитаника са најнижим и највишим могућим скором. Вредности од 15% се узимају као релевантан ефекат који утиче на процену Кронбаховог  $\alpha$  коефицијента, који

може бити између 0 и 1, а од  $\geq 0.7$  се сматра индикатором одговарајуће унутрашње конзистенције (176, 179–189).

- ☞ валидност познатих група. Применом ANOVA тестирана је разлика између различитих група како би се показало да ли упитник може да открије групе у односу на орални QoL за које се очекује да се разликују. Па тако је претпостављено да пацијенти са карциномом других локализација имају нижи QoL од оних који су имали орофарингеални карцином и карцином ларинкса, као и они који су имали само хируршко лечење у односу на операцију и додатно лечење. Такође, пацијенти са карциномом у TNM стадијуму I-II се очекује да имају бољи квалитет живота од оних код којих је карцином у стадијуму III-IV.
- ☞ конвергентна/дискриминативна валидност представља меру у ком степену ОНП мери сличне, односно различите аспекте функционисања и квалитета живота у односу на постојеће упитнике за квалитет живота. Ова валидност тестирана је преко Пирсоновог коефицијента корелације са упитником QLQ-C30 и QLQ-H&N35 скалама. Претпостављено је да ће ОНП-14 скор да више колерира са доменима/скалама које мере сличне или блиске аспекте QoL везане за орално здравље, него са другим доменима/скалама које се концептуално разликују, тј. мере друге аспекте QoL. Корелациони коефицијент у распону 0.1 - 0.3 сматра се ниским, у распону 0.31 - 0.5 средњег степена, а преко 0.5 високог (179, 184, 185, 187).

Све анализе урађене су у програмском пакету, SPSS 24 (eng. Statistical Package for Social Sciences 24) и AMOS 18, а вредности  $p < 0.05$  узете су као статистички значајне.

## IV РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

### 6. Основни социо-демографски подаци

Студија је укључила 345 испитаника (Табела 10). Предоминантно су били тестирани испитаници мушког пола, 257 (74.5%), а године старости биле су између 30 и 92. Већина испитаника је имала завршену средњу школу и били су пензионери. Њих 224 (64.9%) је навело да је у браку, ванбрачној заједници или у некој другој врсти партнерске везе.

Табела 10. Основни социо-демографски параметри испитаника (n = 345)

Пол, n (%)	257 (74.5) мушки
	88 (25.5) женски
Године старости (x, SD), распон	69.65 (11.04), 30-92
Распон година, n (%)	119 (34.5) 30-65 година
	103 (29.9) 66-75 година
	123 (35.7) преко 75 година
Ниво образовања, n (%)	61 (17.7) основна школа
	231 (67.0) средња школа
	53 (15.3) висока школа/факултет
Радни статус, n (%)	91 (26.4) запослен
	31 (9) незапослен
	223 (64.6) у пензији
Брачни статус, n (%)	224 (64.9) у браку/ванбрачна заједница/у вези
	121 (35.1) самац/неожењен/удовац/није у вези

Дистрибуција хроничних болести међу испитаницима је дата у Табели 11. Свега 18 испитаника (5.2%) у моменту тестирања није имало ни једну хроничну болест, док је њих 327 (94.6%) имало једну или више хроничних болести (коморбидитета).

Табела 11. Присутне хроничне болести међу испитаницима (n = 345)

Тип хроничне болести, n (%)	26 (7.5) астма/хронични бронхитис/емфизем
	77 (12.3) коронарна болест
	9 (2.6) инфаркт срца
	238 (69) хипертензија
	7 (2.0) мождани удар
	222 (64.3) болести кичме/артроза
	29 (8.4) шећерна болест
	12 (3.5) алергије
	5 (1.4) цироза јетре
	27 (7.8) инконтиненција мокраће
	105 (30.4) депресија

Број хроничних болести, n (%)	18 (5.2) ниједна
	38 (11) једна
	90 (26.1) две
	70 (20.3) три
	96 (27.8) четири
	27 (7.8) пет
	6 (1.7) шест

Просечна вредност индекса телесне тежине је 24.05 (2.13), распон 17.99-29.86. Двоје (0.6%) испитаника је у категорији потхрањених, 223 (64.6%) у категорији нормално ухрањени, а 120 (34.8%) предгојазних.

У Табели 12 је приказана учесталост коришћења алкохола и цигарета у последњих 12 месеци код испитаника. Укупно гледано, 309 (89.6%) испитаника је навело да користи алкохол једном до два пута месечно или ређе, док 36 (10.4%) једном или више пута недељно. Од свих испитаника, 49 (14.2%) је навело да никада није пушило, док 97 (28.1%) је пушило повремено или свакодневно у тренутку испитивања (Табела 12). Од ових који пуше, дневно употребе између 1 и 50 цигарета, медијана је 10 ( $x = 12.96$ ,  $SD = 8.83$ ).

Табела 12. Учесталост коришћења алкохола и цигарета у последњих 12 месеци (n = 345)

Коришћење алкохола, n (%)	97 (28.1) никада или неколико гутљаја у животу
	121 (35.1) ниједном
	41 (11.9) једном или мање од једном месечно
	50 (14.5) два до три пута месечно
	14 (4.1) једном до два пута недељно
	22 (6.4) три или више пута недељно
Цигарете, n (%)	248 (71.9) не
	61 (17.7) да, повремено
	36 (10.4) да, свакодневно

## 6.1. Клиничке карактеристике

Табела 13. Основне клиничке карактеристике испитаника (n = 345)

Године старости када је дијагностикован карцином ( <i>x</i> , <i>SD</i> ), распон	69.19 (11.14), 30-92
Време протекло од дијагнозе, n (%)	100 (29.0) мање од месец дана
	140 (40.6) један до 12 месеци
	105 (30.4) више од 12 месеци
Примарна локализација тумора, n (%)	100 (29.0) ларинкс
	72 (20.9) усна дупља
	32 (9.3) орофаринкс
	14 (4.1) епифаринкс
	20 (5.8) хипофаринкс
	11 (3.2) плјувачне жлезде
	6 (1.7) ПНШ
	90 (26.1) друго
Примарна локализација тумора	100 (29.0) ларинкс
	155 (44.9) усна дупља и/или фаринкс (епи, оро, хипо - фаринкс)
	90 (26.1) друго
TNM стадијум, n (%)	159 (46.1) I
	75 (21.7) II
	91 (26.4) III
	20 (5.8) IV
TNM стадијум, n (%)	236 (68.4) I-II стадијум
	109 (31.6) III-IV стадијум
Трахеостома у тренутку испитивања, n (%)	302 (87.5) не
	43 (12.5) да
Присуство сонде за храњење, n (%)	321 (93.0) не
	24 (7.0) да

У зависности од предузетог терапијског модалитета лечења, сви испитаници су сврстани у четири категорије; Табела 14.

Табела 14. Врста терапијског модалитета (n = 345)

Врста терапије	N	%
хируршко лечење	176	51.0
хируршко лечење са радиотерапијом	113	32.8
хируршко лечење са хемиотерапијом	13	3.8
хируршко лечење са радио и хемиотерапијом	43	12.4



У зависности од предузетог хируршког лечења, сви испитаници су сврстани у две категорије:

- они који су имали немутилантну операцију; код којих је учињена хируршка ексцизија, односно екстирпација тумора без анатомских и функционалних дефицита, њих 193 (55.9%) и
- они са мутилантном операцијом; код којих је поред хируршке ексцизије, тј. екстирпације тумора учињено и хируршко лечење које за последицу има новонастале анатомске дефекте и/или функционалне испаде, њих 152 (44.1%), Табела 15.

Табела 15. Врста хируршког лечења (n = 345)

Оперативно лечење	N	%
немутилантна операција	193	55.9
мутилантна операција	152	44.1

Код свих 345 испитаника зависно од локализације тумора, локорегионалне проширености болести, присуства метастаза и TNM стадијума болести, у оквиру једног акта оперативног лечења учињене су једна или више хируршких процедура, а које су приказане у Табелама 16, 17 и 18.

Табела 16. Учињена хируршка процедура I (n = 345)

Процедура	N	%
селективна једнострани дисекција врата	7	2.0
радикална једнострани дисекција врата	1	0.3
ексцизија - екстирпација карцинома	267	77.4
једнострани радикална паротидектомија	9	2.6
Мандибулектомија	1	0.3
Егзентерација	5	1.4
Ларингектомија	29	8.4
Хемиларингектомија	10	2.9
операција синуса	6	1.7
ампутација ушке	7	2.0
ампутација носа	3	0.9

Табела 17. Учињена хируршка процедура II (n = 345)

Процедура	N	%
није било друге хируршке процедуре	222	64.3
селективна једнострани дисекција врата	88	25.5
селективна обострани дисекција врата	1	0.3
радикална једнострани дисекција врата	17	4.9
ексцизија - екстирпација карцинома	3	0.9
једнострани радикална паротидектомија	2	0.6
Мандибулектомија	4	1.2
Максилектомија	2	0.6
Егзентерација	1	0.3
Ларингектомија	1	0.3
Хемиларингектомија	1	0.3
ампутација ушке	1	0.3
Тарзорафија	2	0.6

Табела 18. Учињена хируршка процедура III (n = 345)

Процедура	N	%
није било треће хируршке процедуре	320	92.8
селективна једнострани дисекција врата	6	1.7
радикална једнострани дисекција врата	5	1.4
ексцизија - екстирпација карцинома	1	0.3
једнострани радикална паротидектомија	1	0.3
Мандибулектомија	2	0.6
Максилектомија	1	0.3
Тарзорафија	9	2.6

## 6.2. Скорови упитника - општи део

Вредности скорa упитника Осло-3 кретали су се од 3 до 14 код свих испитаника,  $x = 10.20$  (2.37). Низак ниво социјалне подршке имало је 88 (25.5%) испитаника, 139 (40.3%) осредњи, а 118 (34.2%) висок.

Укупни скор РНQ је био између 0 и 20, средња вредност 7.67 (5.56) код свих испитаника. РНQ скор испод 10 имало је 217 (62.9%), док је 128 (37.1%) њих имало изнад 10, односно у клиничком опсегу за значајне депресивне симптоме.

Укупни ОНIP скор био је између 0 и 52;  $x = 24.30$  ( $SD = 14.15$ ) код целе групе. Укупно је 204 (59.1) испитаника на основу одговора на ОНIP-14 имало висок ниво оралног QoL, а 141 (40.9%) низак ниво.

Вредности скорова упитника QLQ-C30 и модула Н&N-35 свих испитаника дати су у Табели 19 и 20. У Табелама 21 и 22 приказане су групе испитаника у односу на ниво QoL и симптома.

Табела 19. Вредности скорова упитника QLQ-C30 (n = 345)

Скор	Min	Max	<i>x</i>	<i>SD</i>
QoL глобални	0	100	41.74	23.88
Физичко функционисање	20	100	66.16	20.42
Пословно функционисање	0	100	51.30	29.60
Емоционално функционисање	16.67	100	71.06	19.86
Когнитивно функционисање	0	100	63.86	18.25
Социјално функционисање	0	100	47	30.06
<b>Симптоми</b>				
Умор	0	100	46.41	20.56
Мучнина и повраћање	0	83.33	12.74	18.92
Бол	0	83.33	30.77	11.68
Диспнеа	0	66.67	15.36	17.40
Инсомнија	0	100	32.37	29.84
Губитак апетита	0	100	36.91	37.83
Констипација	0	66.67	13.91	22.15
Дијареја	0	100	4.64	14.07
Финансијске потешкоће	0	100	44.83	30.28

Табела 20. Вредности скорова упитника H&amp;N-35 (n = 345)

Скор	Min	Max	<i>x</i>	<i>SD</i>
Бол у глави и врату	0	75.00	23.77	16.92
Потешкоће са гутањем	0	91.67	23.55	20.73
Потешкоће са чулима	0	83.33	19.32	22.70
Потешкоће са говором	0	100	31.88	31.49
Потешкоће при obroку у друштву	0	100	38.23	28.98
Социјални контакт	0	100	39.94	29.33
Сексуалност	0	100	60.39	27.80
Проблеми са зубима	0	66.67	5.31	13.48
Отварање уста	0	66.67	23.74	20.08
Сува уста	0	100	35.07	21.50
Лепљива плувачка	0	100	38.55	22.84
Кашаљ	0	100	19.13	19.55
Осећа се болесно	0	100	40.97	26.10

Табела 21. Групе испитаника у односу на ниво QoL и општих симптома упитника QLQ-C30

		N	%
QOL - укупни QLQ-C30	низак ниво QOL	206	59.7%
	висок ниво QOL	139	40.3%
Општи симптоми - QLQ-C30 девет симптом скала	висок ниво	157	45.8%
	низак ниво	186	54.2%
Умор	низак ниво	179	52.0%
	висок ниво	165	48.0%
Мучнина и повраћање	висок ниво	31	9.0%
	низак ниво	313	91.0%
Бол	низак ниво	330	95.7%
	висок ниво	15	4.3%
Диспнеа	низак ниво	341	98.8%
	висок ниво	4	1.2%
Инсомнија	висок ниво	103	29.9%
	низак ниво	242	70.1%
Губитак апетита	низак ниво	203	58.8%
	висок ниво	142	41.2%
Констипација	низак ниво	311	90.1%
	висок ниво	34	9.9%
Дијареја	висок ниво	8	2.3%
	низак ниво	337	97.7%
Финансијске потешкоће	низак ниво	199	57.7%
	висок ниво	146	42.3%

Табела 22. Групе испитаника у односу на QoL и општих симптома упитника QLQ-C30

		N	%
Симптоми код карцинома главе и врата - H&N 35	висок ниво	145	42.4%
	низак ниво	197	57.6%
Бол у глави и врату	низак ниво	211	61.2%
	висок ниво	134	38.8%
Потешкоће са гутањем	висок ниво	143	41.6%
	низак ниво	201	58.4%
Потешкоће са чулима	висок ниво	142	41.2%
	низак ниво	203	58.8%
Потешкоће са говором	низак ниво	217	62.9%
	висок ниво	128	37.1%
Оброк у друштву	низак ниво	207	60.2%
	висок ниво	137	39.8%
Социјални контакт	низак ниво	194	56.2%
	висок ниво	151	43.8%
Сексуалност	низак ниво	265	76.8%
	висок ниво	80	23.2%
Проблеми са зубима	висок ниво	50	14.5%
	низак ниво	295	85.5%
Отварање уста	висок ниво	218	63.4%
	низак ниво	126	36.6%
Сува уста	низак ниво	274	79.4%
	висок ниво	71	20.6%
Лепљива пљувачка	низак ниво	259	75.1%
	висок ниво	86	24.9%
Кашаљ	висок ниво	9	2.6%
	низак ниво	336	97.4%
Осећа се болесно	низак ниво	207	60.0%
	висок ниво	138	40.0%
Лекови против болова	Да	287	83.2%
	Не	58	16.8%
Суплементи	Да	165	47.8%
	Не	180	52.2%
Цев за храњење - ПЕГ	Да	25	7.2%
	Не	320	92.8%
Губитак на тежини	Да	202	58.6%
	Не	143	41.4%
Добитак на тежини	Да	312	91.0%
	Не	31	9.0%

Укупни скор упитника који се односио на активности дневног живота био је између 0 и 15, средња вредност 11.58 (2.36), код свих испитаника, док је за инструменталне активности дневног живота био између 2 и 21, а средња вредност 10.26 (4.97). Укупно је 51% имало низак ниво основних ADLs, а 58.8% IADLs, Табела 23.

Табела 23. Основне и инструменталне ADLs у две категорије (n = 239)

Основне ADLs	N	%
висок ниво	117	49.0
низак ниво	122	51.0
Инструменталне ADLs		
висок ниво	99	41.2
низак ниво	140	58.8

## 7. Клиничке и терапијске групе пацијената лечених од КГВ са значајно лошијом самопроценом физичке, психолошке и социјалне димензије здравља и квалитета живота

Анализирани су засебно скорови упитника OHIP-14, QLQ-C30, модула H&N-35 и ADLs код испитаника у односу на:

- Време протекло од дијагнозе
- Локализацију карцинома
- TNM стадијум болести и
- Терапијски модалитет

### Време протекло од дијагнозе

Код испитаника постоји значајна статистичка разлика у вредностима OHIP-14 скорова у односу на време протекло од дијагнозе (Табела 24). Испитаници код којих је време протекло од дијагнозе у II категорији (између 1. и 12 месеци), када је и највећа вероватноћа да и даље примају терапију, имају највише скорове на упитнику, а они код којих је време протекло од дијагнозе више од 12 месеци (III категорија), најнижи скор. Између све три групе постоје статистички значајне разлике ( $p < 0.01$ ), тако да су OHIP скорови значајно виши код оних код којих је протекло 1-12 месеци у односу на друге две категорије, али и да су скорови значајно виши код оних код којих је протекло мање од месец дана у односу на оне код којих је протекло више од 12 месеци.

Табела 24. Скорови упитника OHIP у односу на време протекло од дијагнозе (n = 345)

Скор	< месец дана - А		1 - 12 месеци - В		> 12 месеци - С		F (df), p вредност
	x	SD	x	SD	x	SD	
OHIP тотални	24.88	11.59	33.74	11.27	11.17	8.41	136.58 (2, 342), < 0.01
Bonferroni post - hoc анализа: А vs. В $p < 0.01$ ; А vs. С $p < 0.01$ ; В vs. С $p < 0.01$							

Сви скорови упитника QLQ-C30 и модула H&N-35 су се статистички значајно разликовали међу испитаницима у односу на време протекло од дијагнозе. Испитаници код којих је време протекло од дијагнозе дуже од 12 месеци имају статистички више

скорове QoL глобално и за свих пет скала које мере функционалност у односу на друге две групе (Bonferroni post-hoc анализа;  $p < 0.01$ ). Скорови - Животне улоге, физичког и когнитивног функционисања нису се статистички значајно разликовали између испитаника код којих је време протекло од дијагнозе мање од месец дана и испитаника код којих је протекло између 1 и 12 месеци од дијагнозе ( $p > 0.05$ ).

У погледу симптома QLQ-C30, скорови на скалама Умор, Бол, Диспнеа и Финансијске потешкоће нису се статистички значајно разликовале између испитаника код којих је време протекло од дијагнозе мање од месец дана и испитаника код којих је протекло време између 1 и 12 месеци од дијагнозе ( $p > 0.05$ ). Међутим, код испитаника код којих је протекло време између 1 и 12 месеци од дијагнозе примећени су статистички виши скорови на скалама Мучнина и повраћање, Инсомнија, Губитак апетита, Констипација и Дијареја ( $p < 0.01$ ). Испитаници код којих је протекло мање од месец дана од дијагнозе су имали значајно више скорове (израженије симптоме) на скалама Мучнина и повраћање, Бол, Диспнеа, Инсомнија, Губитак апетита, Констипација и Финансијске потешкоће у односу на испитанике код којих је време протекло од дијагнозе дуже од 12 месеци. Скорови на скали Дијареја нису се статистички разликовали између ове две групе. Испитаници код којих је протекло између 1 и 12 месеци од дијагнозе имали су статистички значајно више све скорове у односу на испитанике код којих је протекло више од 12 месеци од дијагнозе ( $p < 0.01$ ), Табела 25.

Табела 25. Скорови упитника QLQ-C30 у односу на време протекло од дијагнозе (n = 345)

Скор	< месец дана - А		1 - 12 месеци - В		> 12 месеци - С		F (df), p вредност
	x	SD	x	SD	x	SD	
QoL глобални	4.67	15.97	27.26	15.93	67.78	17.03	199.09 (2, 342), < 0.01
Физичко функционисање	59.00	16.34	56.24	15.96	86.22	14.00	127.24 (2, 342), < 0.01
Животна улога	41.50	22.91	35.12	21.22	82.22	19.65	162.11 (2, 342), < 0.01
Емоционално функционисање	71.92	16.74	56.96	16.80	89.05	8.12	143.28 (2, 342), < 0.01
Когнитивно функционисање	61.17	14.61	56.19	16.77	76.67	16.44	50.68 (2, 342), < 0.01
Социјално функционисање	39.33	20.86	28.21	20.86	79.37	20.09	194.21 (2, 342), < 0.01
<b>Симптоми</b>							
Умор	52.78	16.44	57.39	16.90	25.82	11.37	139.91 (2, 342), < 0.01
Мучнина и повраћање	8.83	14.88	24.76	21.11	0.32	3.27	75.86 (2, 341), < 0.01
Бол	34.17	7.63	34.29	9.33	22.86	13.72	43.19 (2, 342), < 0.01
Диспнеа	20.67	16.94	20.95	17.59	2.86	9.38	50.13 (2, 342), < 0.01
Инсомнија	33.33	29.96	44.52	29.55	15.24	20.69	34.63 (2, 342), < 0.01
Губитак апетита	36.00	36.29	63.81	30.05	1.90	7.77	150.3 (2, 342), < 0.01
Констипација	13.33	21.19	23.10	25.26	2.22	9.55	31.41 (2, 342), < 0.01
Дијареја	3.67	13.31	8.33	17.94	0.63	4.58	9.79 (2, 342), < 0.01
Финансијске потешкоће	53.67	28.78	59.05	24.43	17.46	18.54	97.76 (2, 342), < 0.01

Скорови модула Н&Н-35; Бол у глави и врату, Потешкоће са гутањем, Потешкоће са чулима (укуса и мириса), Потешкоће са говором, Социјални контакт, Оброк у

друштву (одлажење у ресторан, и др.), Отварање уста, Сува уста, Лепљива пљувачка, Кашаљ, Осећа се болесно, Цев за храњење (присуство ПЕГ-а) и Добитак на тежини су статистички значајно виши у односу на оне код којих је протекло између 1 и 12 месеци од дијагнозе ( $p < 0.01$ ). Остали скорови се нису статистички значајно разликовали између ове две групе ( $p > 0.05$ ). Сем скорова на скали Проблеми са зубима и Цев за храњење, испитаници код којих је протекло мање од 1. месеца имали су остале скорове статистички значајно више у односу на испитанике код којих је протекло више од 12 месеци од дијагнозе ( $p < 0.01$ ).

Табела 26. Скорови модула Н&Н-35 у односу на време протекло до дијагнозе (n=345)

Скор	< месец дана		1- 12 месеци		> 12 месеци		F (df), p вредност
	x	SD	x	SD	x	SD	
Бол у глави и врату	24.58	15.41	34.52	14.30	8.65	7.75	118.33 (2, 342), < 0.01
Потешкоће са гутањем	23.58	17.13	38.01	18.31	4.37	6.55	144.74 (2, 341), < 0.01
Потешкоће са чулима	14.17	21.89	35.60	19.91	2.54	7.23	109.75 (2, 342), < 0.01
Потешкоће са говором	31.11	27.35	52.38	29.48	5.29	11.23	109.45 (2, 342), < 0.01
Оброк у друштву	38.33	23.66	58.99	24.10	10.63	11.05	160.85 (2, 341), < 0.01
Социјални контакт	44.73	23.58	58.10	24.02	11.17	15.62	144.06 (2, 342), < 0.01
Сексуалност	68.00	19.05	73.81	21.45	35.24	25.67	98.93 (2, 342), < 0.01
Проблеми са зубима	5.67	15.02	7.14	14.85	2.54	8.89	3.6 (2, 342), 0.03
Отварање уста	26.67	18.95	32.61	18.15	9.21	14.98	55.52 (2, 341), < 0.01
Сува уста	35.67	20.24	44.76	20.30	21.59	16.65	43.56 (2, 342), < 0.01
Лепљива пљувачка	39.67	19.93	49.76	22.44	22.54	15.67	56.60 (2, 342), < 0.01
Кашаљ	20.00	18.35	30.48	17.65	3.17	9.83	88.43 (2, 342), < 0.01
Осећа се болесно	45.67	19.91	57.14	20.11	14.92	16.65	151.47 (2, 342), < 0.01
Лекови против болова	96.00	19.69	94.29	23.29	56.19	49.85	50.61 (2, 342), < 0.01
Суплементи	48.00	50.21	71.43	45.34	16.19	37.01	46.19 (2, 342), < 0.01
Цев за храњење - ПЕГ	4.00	19.69	14.29	35.12	0.95	9.76	9.46 (2, 342), < 0.01
Губитак на тежини	69.00	46.48	89.29	31.04	7.62	26.66	168.49 (2, 342), < 0.01
Добитак на тежини	0	0	2.88	16.78	25.96	44.05	30.78 (2, 340), < 0.01

Испитаници код којих је прошло мање од месец дана од дијагнозе нису се значајно разликовали у скоровима упитника који мере ADLs од испитаника код којих је протекло између 1 и 12 месеци од дијагнозе ( $p > 0.05$ ). Они код којих је протекло више од 12 месеци од дијагнозе, имали су значајно више скорове у односу на претходне две групе ( $p < 0.01$ ).

Табела 27. Скорови упитника ADLs у односу на време протекло од дијагнозе (n = 239)

Скор	< месец дана		1- 12 месеци		> 12 месеци		F (df), p вредност
	x	SD	x	SD	x	SD	
Основне ADLs	10.79	1.85	10.61	2.34	13.60	1.53	56.07 (2, 237), < 0.01
Инструменталне ADLs	8.88	4.08	7.65	4.12	14.77	3.57	70.84 (2, 235), < 0.01



### Локализација карцинома

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима ОНП скорова у односу на локализацију карцинома (Табела 28), тако да испитаници код којих је карцином био локализован у ларинксу и орофарингеални карциноми, имали су више скорове на упитнику у односу на испитанике који су имали карцином друге локализације ( $p < 0.01$ ). Између прве две групе нема значајних разлика у ОНП скоровима.

Табела 28. Скорови упитника ОНП у односу на локализацију карцинома ( $n = 345$ )

	Ларинкс група - А		Орофарингеална група - В		Група друге локализације - С		F (df), p вредност
	x	SD	x	SD	x	SD	
ОНП тотални скор	27.48	15.45	26.97	14.16	16.18	8.45	22.63 (2, 342), < 0.01
Bonferroni post - hoc анализа: A vs. B $p = 1.00$ ; A vs. C <0.01; B vs. C <0.01							

Испитаници са орофарингеалним карциномом и карциномом ларинкса имали су значајно ниже скорове са скалама QoL - Глобално, Физичко, Емоционално и Социјално функционисање у односу на испитанике који су имали карцином друге локализације ( $p < 0.01$ ). Између прве две групе, нема значајних разлика у ОНП скоровима. Физичко функционисање се није разликовало између група. Скорови скала Когнитивно функционисање и Животне улоге били су значајно нижи код испитаника са орофарингеалним карциномом у односу на карциноме друге локализације. Између група пацијената са карциномом ларинкса и орофарингеалним карциномом није било значајних разлика.

Испитаници са орофарингеалним карциномом и карциномом ларинкса имали су значајно више скорове на скалама симптома - Умор, Мучнина и повраћање, Инсомнија, Губитак апетита и Констипација у односу на испитанике који су имали карцином друге локализације ( $p < 0.01$ ). Између прве две групе нема значајних разлика у скоровима Умор, Мучнина и повраћање, Губитак апетита и Констипација. На скали Инсомнија испитаници са орофарингеалним карциномом су имали значајно ниже скорове у односу на ларингеалну локализацију. Скорови скала Бол, Диспнеа и Дијареја се нису значајно разликовали између група. Скорови скале Финансијске потешкоће су били значајно виши једино код испитаника са орофарингеалним карциномом у односу на групу са карциномима друге локализације, али не и у односу на ларингеалну групу.

Табела 29. Скорови упитника QLQ-C30 у односу на локализацију карцинома ( $n = 345$ )

Скор	Ларинкс		Орофарингеални карциноми		Остало		F (df), p вредност
	x	SD	x	SD	x	SD	
QoL глобални	39.83	24.95	38.23	24.02	49.91	20.51	7.54 (2, 342), < 0.01
Физичко функционисање	66.73	22.61	64.60	19.45	68.22	19.46	0.95 (2, 342), 0.39
Животна улога	50.33	30.43	46.99	30.42	59.81	25.47	5.56 (2, 342), < 0.01
Емоционално функционисање	66.08	19.97	66.56	20.70	84.35	9.90	32.23 (2, 342), < 0.01
Когнитивно функционисање	65.17	18.21	60.65	19.73	67.96	14.40	5.05 (2, 342), < 0.01
Социјално функционисање	46.83	31.58	40.75	30.04	57.96	25.14	9.81 (2, 342), < 0.01

Симптоми							
Умор	47.25	22.80	50.18	19.43	39.01	17.96	8.91 (2, 341), < 0.01
Мучнина и повраћање	14.50	17.51	18.61	21.81	0.74	3.45	30.41 (2, 341), < 0.01
Бол	29.83	12.15	31.61	11.26	30.37	11.87	0.78 (2, 342), 0.46
Диспнеа	18.00	17.99	14.84	17.47	13.33	16.42	1.84 (2, 342), 0.16
Инсомнија	43.67	30.59	31.18	31.25	21.85	21.29	13.84 (2, 342), < 0.01
Губитак апетита	49.67	37.45	46.02	37.85	7.04	16.19	48.89 (2, 342), < 0.01
Констипација	20.33	24.57	15.05	22.54	4.81	14.62	12.82 (2, 342), < 0.01
Дијареја	3.00	10.69	6.67	15.85	2.96	13.82	2.96 (2, 342), 0.05
Финансијске потешкоће	46.00	32.40	49.25	30.70	35.93	25.10	5.77 (2, 342), < 0.01

Испитаници код којих је карцином био локализован у ларинксу и испитаници из групе орофарингеалних карцинома, имали су значајно више скорове на скалама модула Н&Н-35; Бол у глави и врату, Потешкоће са чулима (укуса и мириса), Потешкоће са говором, Социјални контакт, Оброк у друштву (одлажење у ресторан, и др.), Отварање уста, Сува уста, Лепљива пљувачка, Осећа се болесно, Суплементи, Цев за храњење (присуство ПЕГ-а) и губитак на тежини у односу на испитанике са карциномом друге локализације. Прве две групе су се разликовале значајно једино на скоровима скале Цев за храњење и Потешкоће са говором. Скорови скала Потешкоће са гутањем и Кашаљ су били значајно различити између све три групе ( $p < 0.01$ ).

Табела 30. Скорови модула Н&Н-35 у односу на локализацију карцинома (n = 345)

Скор	Ларинкс		Орофарингеални карциноми		Остало		F (df), p вредност
Бол у глави и врату	31.08	16.15	27.37	16.33	9.44	8.02	60.81 (2, 342), < 0.01
Потешкоће са гутањем	30.67	20.30	28.08	21.77	7.87	6.53	44.19 (2, 341), < 0.01
Потешкоће са чулима	28.67	21.20	23.76	23.72	1.30	7.59	51.49 (2, 342), < 0.01
Потешкоће са говором	57.00	34.98	30.18	24.18	6.91	10.74	92.38 (2, 342), < 0.01
Оброк у друштву	44.19	29.65	46.34	29.88	17.69	11.97	37.29 (2, 341), < 0.01
Социјални контакт	43.93	30.71	45.72	29.79	25.56	21.35	16.05 (2, 342), < 0.01
Сексуалност	59.00	30.65	63.98	28.01	55.74	23.19	2.70 (2, 342), 0.07
Проблеми са зубима	6.00	14.51	6.67	14.91	2.22	8.36	3.32 (2, 342), 0.04
Отварање уста	26.94	18.24	27.74	21.09	13.33	16.42	18.05 (2, 341), < 0.01
Сува уста	37.00	23.64	37.42	22.58	28.89	15.16	5.17 (2, 342), < 0.01
Лепљива пљувачка	43.00	25.64	40.86	23.28	29.63	15.36	10.06 (2, 342) < 0.01
Кашаљ	29.67	21.13	20.00	17.24	5.93	12.82	43.99 (2, 342), < 0.01
Осећа се болесно	43.33	28.23	45.38	26.83	30.74	18.85	10.03 (2, 342), < 0.01
Лекови против болова	78.00	41.63	87.10	33.63	82.22	38.45	1.84 (2, 342), 0.16
Суплементи	66.00	47.61	56.13	49.78	13.33	34.18	36.31 (2, 342), < 0.01
Цев за храњење	1.00	10.00	14.19	35.01	2.22	14.82	10.69 (2, 342), < 0.01
Губитак на тежини	73.00	44.62	69.68	46.11	23.33	42.53	37.84 (2, 342), < 0.01
Добитак на тежини	12.00	32.66	8.44	27.89	6.74	25.22	0.85 (2, 340), 0.43

Испитаници код којих је карцином био у групи орофарингеалних карцинома и ларинкс групи, имали су значајно ниже скорове на скали IADLs ( $p < 0.01$ ) у односу на остале карциноме друге локализације, док се скорови основних ADLs нису значајно разликовали између група.

Табела 31. Скорови упитника ADLs у односу на локализацију карцинома ( $n = 239$ )

Скор	Ларинкс		Орофарингеални карциноми		Остало		F (df), p вредност
	x	SD	x	SD	x	SD	
Основне ADLs	11.96	2.30	11.20	2.64	11.84	1.93	2.59 (2, 237), 0.08
Инструменталне ADLs	9.60	5.60	9.44	4.91	11.73	4.30	5.61 (2, 235), < 0.01

### TNM стадијум болести

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима ОНП скорова у односу на TNM стадијум (Табела 32), тако да су ОНП скорови били значајно виши код испитаника у стадијуму III-IV.

Табела 32. Скорови упитника ОНП у односу на TNM стадијум ( $n = 345$ )

Стадијум болести	I-II		III-IV		t (df), p вредност
	x	SD	x	SD	
ОНП тотални	19.38	12.34	34.95	11.81	11.05 (343), < 0.01

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима свих QLQ-C30 скорова у односу на TNM стадијум (Табела 33), тако да су Глобални QoL, Физичко функционисање, Животна улога, Емоционално функционисање, Когнитивно функционисање и Социјално функционисање били значајно виши код испитаника у стадијуму I и II, док су сви симптоми били значајно мање били изражени.

Табела 33. Скорови упитника QLQ-C30 у односу на TNM стадијум ( $n = 345$ )

Стадијум болести	I-II		III-IV		t (df), p вредност
	x	SD	x	SD	
QoL глобални	49.26	22.75	25.46	17.30	9.70 (343), < 0.01
Физичко функционисање	72.23	19.57	53.03	15.49	9.02 (343), < 0.01
Животна улога	60.45	28.04	31.50	22.38	9.47 (343), < 0.01
Емоционално функционисање	78.95	16.13	53.98	16.10	13.38 (343), < 0.01
Когнитивно функционисање	68.36	16.76	54.13	17.59	7.22 (343), < 0.01
Социјално функционисање	56.85	28.17	25.69	21.93	10.21 (343), < 0.01
<b>Симптоми</b>					
Умор	39.55	18.82	61.42	15.67	-10.52 (343), < 0.01
Мучнина и повраћање	5.89	13.77	27.52	20.08	-11.65 (343), < 0.01
Бол	28.53	11.63	35.63	10.26	-5.46 (343), < 0.01
Диспнеа	12.43	16.44	21.71	17.79	-4.75 (343), < 0.01
Инсомнија	25.00	24.82	48.32	33.48	-7.23 (343), < 0.01

Губитак апетита	22.18	32.15	68.81	28.43	-12.98 (343), < 0.01
Констипација	9.75	19.31	22.94	25.13	-5.34 (343), < 0.01
Дијареја	2.40	11.04	9.48	18.20	-4.46 (343), < 0.01
Финансијске потешкоће	35.88	27.73	64.22	26.34	-8.97 (343), < 0.01

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима свих Н&Н-35 скорова у односу на TNM стадијум (Табела 34), осим за добитак у тежини, тако да су скорови били значајно виши код испитаника у стадијуму III-IV.

Табела 34. Скорови модула Н&Н-35 у односу на TNM стадијум (n = 345)

Скор	I-II		III-IV		t (df), p вредност
Бол у глави и врату	17.66	14.29	37.00	14.45	-11.65 (343), < 0.01
Потешкоће са гутањем	16.21	16.86	39.58	19.37	-11.38 (343), < 0.01
Потешкоће са чулима	9.82	17.90	39.91	17.86	-14.53 (343), < 0.01
Потешкоће са говором	22.13	28.09	53.01	27.99	-9.50 (343), < 0.01
Оброк у друштву	26.69	23.47	63.43	23.43	-13.48 (343), < 0.01
Социјални контакт	29.24	25.47	63.12	23.16	-11.81 (343), < 0.01
Сексуалност	52.47	27.15	77.52	20.59	-8.58 (343), < 0.01
Проблеми са зубима	3.39	10.55	9.48	17.62	-3.98 (343), < 0.01
Отварање уста	17.94	18.02	36.42	18.53	-8.75 (343), < 0.01
Сува уста	28.53	18.34	49.24	21.08	-9.29 (343), < 0.01
Лепљива пљувачка	31.36	19.35	54.13	22.12	-9.70 (343), < 0.01
Кашаљ	14.12	18.66	29.97	16.94	-7.55 (343), < 0.01
Осећа се болесно	31.78	23.27	60.86	20.21	-11.25 (343), < 0.01
Лекови против болова	76.69	42.37	97.25	16.44	-4.89 (343), < 0.01
Суплементи	36.02	48.11	73.39	44.39	-6.87 (343), < 0.01
Цев за храњење	1.69	12.94	19.27	39.62	-6.15 (343), < 0.01
Губитак на тежини	43.64	49.70	90.83	29.00	-9.21 (343), < 0.01
Добитак на тежини	11.06	31.44	4.63	21.11	1.93 (343), 0.05

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима упитника ADLs у односу на TNM стадијум (Табела 35), тако да су и ADLs и IADLs били значајно нижи код испитаника у стадијуму III-IV.

Табела 35. Скорови упитника ADLs у односу на TNM стадијум (n = 239)

Скор	I-II		III-IV		t (df), p вредност
Основне ADLs	12.19	2.04	10.04	2.44	6.94 (238), < 0.01
Инструменталне ADLs	11.49	4.67	7.12	4.34	6.62 (236), < 0.01

### **Терапијски модалитет**

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима ОНП скорова у односу на терапијски модалитет (Табела 36), тако да су ОНП скорови били значајно виши код испитаника који су имали додатно радио и/или хемиотерапију.

Табела 36. Скорови упитника ОНIP у односу на терапијски модалитет (n = 345)

Скор	Хируршка		Хируршка и РТ и/или ХТ		t (df), p вредност
	x	SD	x	SD	
ОНIP тотални	19.38	12.34	34.95	11.81	-15.99 (343), < 0.01

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима свих QLQ-C30 скорова у односу на терапијски модалитет (Табела 37), тако да су Глобални QoL, Физичко функционисање, „Role“ функционисање, Емоционално функционисање, Когнитивно функционисање и Социјално функционисање били значајно виши код испитаника који су имали само хируршку интервенцију, док су сви симптоми били значајно мање били изражени.

Табела 37. Скорови упитника QLQ-C30 у односу на терапијски модалитет (n = 345)

Скор	Хируршка		Хируршка и РТ и/или ХТ		t (df), p вредност
	x	SD	x	SD	
QoL глобални	54.26	21.62	28.70	18.59	11.76 (343), < 0.01
Физичко функционисање	74.96	19.73	57.00	16.81	9.09 (343), < 0.01
Животна улога	65.72	26.83	36.29	24.49	10.63 (343), < 0.01
Емоционално функционисање	84.66	10.38	56.90	17.32	18.13 (343), < 0.01
Когнитивно функционисање	70.27	16.12	57.20	7.11	7.22 (343), < 0.01
Социјално функционисање	63.35	26.25	29.98	12.38	10.21 (343), < 0.01
<b>Симптоми</b>					
Умор	54.26	21.62	28.70	18.59	-11.93 (343), < 0.01
Мучнина и повраћање	74.96	19.73	57.00	16.81	-14.80 (343), < 0.01
Бол	65.72	26.83	36.29	24.49	-5.26 (343), < 0.01
Диспнеа	84.66	10.38	56.90	17.32	-5.16 (343), < 0.01
Инсомнија	70.27	16.12	57.20	17.98	-10.47 (343), < 0.01
Губитак апетита	63.35	26.25	29.98	23.68	-21.09 (343), < 0.01
Констипација	54.26	21.62	28.70	18.59	-8.67 (343), < 0.01
Дијареја	74.96	19.73	57.00	16.81	-4.04 (343), < 0.01
Финансијске потешкоће	65.72	26.83	36.29	24.49	-9.72 (343), < 0.01

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима свих H&N-35 скорова у односу на терапијски модалитет (Табела 38), осим за добитак у тежини, тако да су скорови били значајно виши код испитаника који су имали додатно радио и/или хемиотерапију.

Табела 38. Скорови модула Н&amp;N-35 у односу на терапијски модалитет (n = 345)

Скор	Хируршка		Хируршка и РТ и/или ХТ		t (df), p вредност
Бол у глави и врату	12.55	11.37	35.45	13.49	17.08 (343), < 0.01
Потешкоће са гутањем	9.94	11.29	37.80	18.71	16.80 (343), < 0.01
Потешкоће са чулима	.76	3.91	38.66	17.38	28.19 (343), < 0.01
Потешкоће са говором	10.42	14.89	54.24	28.53	17.98 (343), < 0.01
Оброк у друштву	18.47	15.83	58.93	24.90	18.07 (343), < 0.01
Социјални контакт	22.99	21.74	57.59	25.59	13.55 (343), < 0.01
Сексуалност	48.48	26.86	72.78	22.98	9.02 (343), < 0.01
Проблеми са зубима	3.03	10.25	7.69	15.85	3.26 (343), < 0.01
Отварање уста	14.20	17.65	33.73	17.49	10.30 (343), < 0.01
Сува уста	24.43	16.03	46.15	20.89	10.81 (343), < 0.01
Лепљива пљувачка	26.14	16.29	51.48	21.50	12.37 (343), < 0.01
Кашаљ	7.95	14.25	30.77	17.44	13.33 (343), < 0.01
Осећа се болесно	26.14	20.44	56.41	22.12	13.21 (343), < 0.01
Лекови против болова	73.30	44.37	93.49	24.74	5.19 (343), < 0.01
Суплементи	20.45	40.45	76.33	42.63	12.49 (343), < 0.01
Цев за храњење	1.14	10.63	13.61	34.39	4.59 (343), < 0.01
Губитак на тежини	30.11	46.01	88.17	32.40	13.50 (343), < 0.01
Добитак на тежини	11.43	31.91	6.55	24.81	1.58 (343), 0.11

Код испитаника постоји статистички значајна разлика у вредностима упитника ADLs у односу на терапијски модалитет (Табела 39), тако да су и ADLs и IADLs били значајно нижи код испитаника који су имали додатно радио и/или хемиотерапију.

Табела 39. Скорови упитника ADLs у односу на терапијски модалитет (n = 239)

Скор	Хируршка		Хируршка и РТ и/или ХТ		t (df), p вредност
Основне ADLs	12.25	2.11	10.65	2.39	5.47 (238), < 0.01
Инструменталне ADLs	12.10	4.49	7.67	4.46	7.54 (236), < 0.01

### 7.1. Значајни демографски, бихејвиорални, социо-економски, психо-физички, клинички и терапијски предиктори укупног здравља код пацијената лечених од КГВ

Укупно девет регресионих анализа је спроведено како би се тестирале зависне варијабле и одредили значајни предиктори квалитета живота КГВ пацијената.

У првом моделу регресионе анализе тестирани су предиктори скорa Глобални квалитет живота. Као значајни предиктори који објашњавају 89.5% варијансе овог скорa су: старосна доб (године живота), ниво образовања, брачни статус, пушење, коморбидитети, време протекло од дијагнозе, ниво социјалне подршке (Осло - 3 скала),

коришћење лекова против болова и коришћење суплемената, присуство цеви за храњење (ПЕГ) и скорови скала Сексуалност, Социјални контакт, Губитак тежине, Дијареја, Констипација, Потешкоће са отварањем уста, Умор и скор РНQ (депресија).

У Табели 40, приказани су предиктори који су значајни у наведеном моделу (< 0.05), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Нижи скор на скали Глобални QoL имали су испитаници ниског и осредњег нивоа социјалне подршке, који су завршили основну или средњу школу, који су имали придружену једну или више хроничних болести, који нису пушили, који су имали значајне депресивне симптоме, којима је протекло време од постављања дијагнозе у II групи (1-12 месеци), који су имали губитак телесне тежине и користили цев за храњење (ПЕГ) и узимали лекове за болове и суплементе и који су имали висок ниво симптома сексуалност, социјални контакт, дијареје/констипације, умора и потешкоћа са отварањем уста.

Табела 40. Значајни предиктори скорa Глобални QoL (n = 345)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Социјална подршка (низак ниво)	-8.40	1.46	-5.73	< 0.01	-11.28	-5.52	0.14
Социјална подршка (осредњи ниво)	-2.77	1.13	-2.45	0.02	-4.99	-0.54	0.14
Сексуалност (висок ниво симптома)	-9.11	1.63	-5.58	< 0.01	-12.32	5.90	0.13
Завршена школа (висока/факултет)	7.08	1.39	5.07	< 0.01	4.33	9.82	0.10
Лекови против болова (да)	-7.51	1.59	-4.70	< 0.01	-10.64	-4.37	0.09
Време протекло од дијагнозе (мање 1 месец)	-5.04	1.54	-3.26	< 0.01	-8.08	-2.00	0.06
Време протекло од дијагнозе (1-12 месеци)	-6.05	1.58	-3.81	< 0.01	-9.18	-2.93	0.06
Социјални контакт (низак ниво симптома)	5.56	1.49	3.71	< 0.01	2.60	8.51	0.05
РНQ скор испод 10	6.46	1.83	3.52	< 0.01	2.85	10.07	0.05
Губитак тежине (да)	-4.80	1.40	-3.41	< 0.01	-7.56	-2.03	0.04
Констипација (низак ниво)	4.91	1.56	3.13	< 0.01	1.83	7.99	0.04
Потешкоће отварања уста (висок ниво)	-3.37	1.16	-2.89	< 0.01	-5.67	-1.07	0.03
Коморбидитети (без)	5.81	2.11	2.75	< 0.01	1.65	9.97	0.03
Суплементи (да)	-3.06	1.13	-2.69	< 0.01	-5.30	-0.83	0.03
Цев за храњење (да)	-4.68	1.82	-2.56	0.01	-8.27	-1.09	0.02
Дијареја (висок ниво)	-7.13	2.92	-2.44	0.02	-12.87	-1.38	0.02
Умор (низак ниво)	3.90	1.62	2.39	0.02	0.70	7.10	0.02
Пушење (не)	-2.36	1.14	-2.30	0.02	-4.88	-0.39	0.02

**У другом моделу регресионе анализе** тестирани су предиктори скорa Физичко функционисање. Као значајни предиктори који објашњавају 87.8% варијансе овог скорa су: старосна доб (године живота када је постављена дијагноза), ниво образовања, пушење, TNM стадијум болести, присутна трахеотомија, ниво социјалне подршке (Осло - 3 скала), коришћење лекова против болова и суплемената, употреба ПЕГ-а и скорови скала Сува уста, Констипација, Умор, Мучнина и повраћање, Сексуалност, Финансијске потешкоће, Бол, Дијареја, Диспнеа, Отварање уста и РНQ скор (депресија).



У Табели 41, приказани су предиктори Физичког функционисања који су значајни у наведеном моделу ( $< 0.05$ ), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Нижи скор на скали Физичког функционисања имали су испитаници којима је учињена трахеотомија, који су имали преко 75 година у тренутку тестирања, били старији у моменту дијагностиковања карцинома, имали само основну школу, живели сами, који нису пушили, који су узимали лекове против болова и суплементе и употребљавали ПЕГ за храњење, имали карцином у стадијуму III/IV, ниску социјалну подршку, имали висок скор за депресију на RНQ упитнику и имали висок ниво симптома - сува уста, констипација/дијареја, умор, мучнина и повраћање, финансијске потешкоће, сексуалност, бол, потешкоће у отварању уста и диспнеа.

Табела 41. Значајни предиктори скорa Физичко функционисање (n = 345)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Трахеотомија (не)	7.08	1.46	4.84	< 0.01	4.21	9.96	0.09
Лекови против болова (да)	-6.51	1.42	-4.57	< 0.01	-9.31	-3.71	0.08
Ниво образовања (основна)	-7.42	1.88	-3.95	< 0.01	-11.12	-3.73	0.07
RНQ скор испод 10	7.04	1.74	4.03	< 0.01	3.61	10.47	0.06
Године старости (преко 75)	-5.63	1.44	-3.91	< 0.01	-2.80	-8.46	0.06
Старосна доб када је дијагностикован карцином	-0.25	0.06	-3.70	< 0.01	-0.38	-0.11	0.05
Сува уста (низак ниво)	4.34	1.21	3.56	< 0.01	1.94	6.74	0.05
Констипација (низак ниво)	5.34	1.57	3.39	< 0.01	2.24	8.44	0.04
Умор (низак ниво симптома)	5.19	1.54	3.35	< 0.01	2.14	8.23	0.04
Мучнина и повраћање (висок ниво симптома)	-5.29	1.60	-3.30	< 0.01	-8.44	-2.14	0.04
Социјална подршка (низак ниво)	-4.48	1.39	-3.21	< 0.01	-7.23	-1.74	0.04
Цев за храњење (да)	-5.50	1.82	-3.02	< 0.01	-9.09	-1.92	0.03
Сексуалност (висок ниво)	-4.42	1.52	-2.90	< 0.01	-7.41	-1.42	0.03
Брачни статус (живи сам)	-3.66	1.26	-2.89	< 0.01	-6.15	-1.16	0.03
Суплементи (да)	-2.77	1.05	-2.62	< 0.01	-4.85	-0.69	0.02
Пушење (не)	-2.69	1.05	-2.54	0.01	-4.77	-0.60	0.02
Финансијске потешкоће (низак ниво)	3.13	1.23	2.53	0.01	0.70	5.57	0.02
Бол (низак ниво)	4.88	2.04	2.38	0.01	0.86	8.91	0.02
Дијареја (висок ниво)	-6.06	2.68	-2.25	0.02	-11.35	-0.77	0.02
TNM стадијум (I-II)	2.24	1.10	2.03	0.04	0.07	4.41	0.01
Потешкоће отварања уста (висок ниво)	-2.11	1.05	-2.00	0.04	-4.18	-0.04	0.01
Диспнеа (низак ниво)	7.61	3.82	1.99	0.04	0.10	15.13	0.01

У трећем моделу регресионе анализе тестирани су предиктори скорa Животне улоге испитаника. Као значајни предиктори који објашњавају 83.1% варијансе овог скорa су: старосна доб, ниво образовања, присуство коморбидитета, време протекло од дијагнозе, ниво социјалне подршке (Осло - 3 скала), коришћење лекова против болова, употреба ПЕГ сонде за храњење и скорови скала - умор, сексуалност, социјални контакт, бол у глави и врату, ПЕГ, констипација, лепљива пљувачка и RНQ скор (депресија).



У Табели 42, приказани су предиктори Животне улоге испитаника који су значајни у наведеном моделу ( $< 0.05$ ), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Нижи скор на скали Животне улоге имали су испитаници преко 75 година старости, који су завршили само основну школу, имали један или више коморбидитета, низак ниво социјалне подршке, користили лекове против болова, хранили се преко ПЕГ сонде, код којих је време протекло од дијагнозе мање од 12 месеци (група I и II) и висок ниво симптома - умор, сексуалност, болови у глави, констипација, лепљива пљувачка и РНQ изнад 10 (депресија).

Табела 42. Значајни предиктори скорa Животна улога испитаника (n = 345)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Умор (низак ниво симптома)	12.67	2.51	5.03	< 0.01	7.72	17.62	0.14
Социјална подршка (низак ниво)	-9.45	2.15	-4.38	< 0.01	-13.69	-5.21	0.12
Сексуалност (висок ниво симптома)	-10.11	2.50	-4.03	< 0.01	-15.05	-5.18	0.09
Лекови против болова (да)	-8.77	2.44	-3.59	< 0.01	-13.57	-3.97	0.07
Ниво образовања (основна)	-8.73	3.10	-2.80	< 0.01	-14.85	-2.61	0.07
Време протекло од дијагнозе (мање од 1 месец)	-7.22	2.27	-3.18	< 0.01	-11.69	-2.75	0.06
Време протекло од дијагнозе (1-12 месеци)	-7.07	2.34	-3.01	< 0.01	-11.68	-2.45	0.06
Године (испод 75)	6.63	1.96	3.38	< 0.01	2.78	10.49	0.06
Социјални контакт (низак ниво симптома)	7.11	2.30	3.09	< 0.01	2.59	11.64	0.05
Болови у глави (низак ниво симптома)	6.59	2.26	2.91	< 0.01	2.14	11.05	0.04
Цев за храњење (да)	-7.65	2.85	-2.68	< 0.01	-13.26	-2.04	0.04
РНQ скор испод 10	7.83	3.00	2.60	0.01	1.91	13.74	0.04
Констипација (низак ниво симптома)	6.29	2.43	2.58	0.01	1.50	11.09	0.03
Лепљива пљувачка (низак ниво)	-4.30	1.97	-2.18	0.03	-8.19	-0.42	0.02
Коморбидитет (не)	6.90	3.29	2.09	0.03	0.04	13.38	0.02

У четвртој моделу регресионе анализе тестирани су предиктори скорa Емоционално функционисање. Као значајни предиктори који објашњавају 82.3% варијансе овог скорa су: пушење, време протекло од дијагнозе, губитак тежине, коришћење лекова за болове, употреба ПЕГ-а и скорови скала - Оброк у друштву, Констипација/дијареја, Инсомнија и РНQ изнад 10 (депресија).

У Табели 43 су приказани предиктори Емоционалног функционисања који су значајни у наведеном моделу ( $< 0.05$ ), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Нижи скор на скали Емоционално функционисање имали су испитаници којима је време протекло од постављања дијагнозе између 1 и 12 месеци, који су користили лекове против болова, имали РНQ изнад 10 - депресија, користили ПЕГ, имали губитак тежине и висок ниво скале симптома - Оброк у друштву, Констипација/дијареја и Инсомнија.

Табела 43. Значајни предиктори скорa Емоционално функционисање (n = 345)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Лекови против болова (да)	-6.99	1.41	-4.93	< 0.01	-9.78	-4.20	0.19
RHQ скор испод 10	9.71	2.17	4.46	< 0.01	5.43	14.00	0.15
Цев за храњење (да)	-6.92	1.91	-3.61	< 0.01	-10.68	-3.15	0.10
Оброк у друштву (низак ниво)	7.42	2.13	3.48	< 0.01	3.23	11.62	0.09
Пушење (не)	-3.96	1.14	-3.46	< 0.01	-6.21	-1.71	0.09
Констипација (низак ниво)	5.74	1.69	3.39	< 0.01	2.41	9.08	0.09
Дијареја (висок ниво)	-7.71	3.16	-2.43	0.01	-13.94	-1.48	0.04
Губитак тежине (да)	-3.40	1.49	-2.27	0.02	-6.35	-0.46	0.04
Време протекло од дијагнозе (1-12 месеци)	-3.64	1.66	-2.18	0.02	-6.92	-0.36	0.03
Инсомнија (висок ниво симптома)	-3.14	1.57	-1.99	0.04	-6.23	-0.04	0.03

У петом моделу регресионе анализе тестирани су предиктори скорa Когнитивно функционисање. Као значајни предиктори који објашњавају 55.3% варијансе овог скорa су: присуство коморбидитета, социјална подршка, ниво образовања, локализација карцинома, добитак на тежини и скорови скала - сексуалност, сува уста, социјална подршка, потешкоће са чулима, социјални контакт и констипација.

У Табели 44 су приказани предиктори Когнитивног функционисања који су значајни у наведеном моделу (< 0.05), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Нижи скор на скали Когнитивно функционисање имали су испитаници са нивоом образовања основне школе, са придруженим коморбидитетима, губитком телесне тежине, локализацијом тумора на другом месту у односу на ларинкс и орофарингеалну групу карцинома, ниском социјалном подршком и високим нивоом симптома на скалама - сексуалност, сува уста, потешкоће са чулима, социјални контакт, констипација.

Табела 44. Значајни предиктори скорa Когнитивно функционисање (n = 345)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Сексуалност (висок ниво)	-12.80	2.29	-5.57	< 0.01	-17.32	-8.29	0.22
Сува уста (низак ниво)	-8.31	2.14	-3.88	< 0.01	-12.52	-4.09	0.11
Социјална подршка (висок ниво)	6.07	1.60	3.79	< 0.01	2.92	9.23	0.10
Потешкоће са чулима (висок ниво)	-11.17	3.11	-3.58	< 0.01	-17.31	-5.04	0.09
Социјални контакт (низак ниво симптома)	7.78	2.19	3.55	< 0.01	3.47	12.10	0.09
Школа (основна)	-7.64	2.85	-2.68	< 0.01	-13.25	-2.03	0.08
Констипација (низак ниво)	6.60	2.48	2.66	< 0.01	1.72	11.47	0.05
Коморбидитети (не)	6.56	3.16	2.07	0.03	0.33	12.79	0.03
Локализација карцинома (друго)	-2.89	1.45	-1.99	0.04	-5.76	-0.03	0.02
Добитак на тежини (низак ниво)	5.09	2.57	1.97	0.04	0.03	10.15	0.02

**У шестом моделу регресионе анализе** тестирани су предиктори скорa Социјално функционисање. Као значајни предиктори који објашњавају 85.2% варијансе овог скорa су: старосна доб, коморбидитети, време протекло од дијагнозе, социјална подршка, губитак телесне тежине, употреба лекова против болова и ПЕГ-а и скорови скала - сексуалност, умор, потешкоће са отварањем уста, социјални контакт, финансијске потешкоће, губитак тежине, мучнина и повраћање, дијареја и потешкоће са гутањем.

У Табели 45, приказани су предиктори Социјалног функционисања који су значајни у наведеном моделу ( $< 0.05$ ), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Нижи скор на скали Социјално функционисање имали су испитаници који имају више од 75 година, губитак на тежини, којима је протекло мање од 12 месеци од постављања дијагнозе, који имају придружен коморбидитет, ниску и осредњу социјалну помоћ, користе лекове против болова, користе ПЕГ за храњење и високе нивое скала - умор, сексуалност, потешкоће у отварању уста, PHQ скор за депресију, финансијске потешкоће, дијареја, мучнина и повраћање.

Табела 45. Значајни предиктори скорa Социјално функционисање (n = 345)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Време протекло (мање од 1 месец)	-8.89	2.30	-3.86	< 0.01	-13.42	-4.36	0.11
Време протекло (1-12 месеци)	-10.78	2.39	-4.50	< 0.01	-15.49	-6.07	0.11
Сексуалност (висок ниво)	-10.20	2.28	-4.46	< 0.01	-14.69	-5.70	0.10
Умор (низак ниво)	10.40	2.36	4.39	< 0.01	5.74	15.06	0.10
Социјална подршка (висок ниво)	6.68	1.60	4.17	< 0.01	3.53	9.84	0.09
Лекови против болова (да)	-9.23	2.36	-3.91	< 0.01	-13.88	-4.59	0.08
Потешкоће отварања уста (висок ниво)	-6.58	1.76	-3.74	< 0.01	-10.04	-3.12	0.07
Коморбидитети (не)	10.23	3.10	3.30	< 0.01	4.13	16.33	0.05
Социјални контакт (низак ниво симптома)	6.79	2.23	3.04	< 0.01	2.40	11.17	0.05
PHQ скор испод 10	8.03	2.75	2.91	< 0.01	2.60	13.46	0.04
Цев за храњење (да)	-13.68	5.39	-2.53	0.01	-24.30	-3.07	0.03
Финансијске потешкоће (низак ниво)	4.77	1.88	2.53	0.01	1.06	8.48	0.03
Губитак тежине (да)	-4.95	2.16	-2.28	0.02	-9.21	-0.69	0.02
Дијареја (висок ниво)	-9.66	4.33	-2.23	0.02	-18.18	-1.14	0.02
Мучнина и повраћање (висок ниво)	-5.46	2.55	-2.13	0.03	-10.49	-0.43	0.02
Потешкоће са гутањем (висок ниво)	4.48	2.17	2.06	0.04	0.20	8.77	0.02
Године (испод 75 година)	3.76	1.83	2.04	0.04	0.14	7.38	0.02

**У седмом моделу регресионе анализе** тестирани су предиктори ОНП скорa. Као значајни предиктори који објашњавају 79.3% варијансе овог скорa су: старосна доб (године старости), ниво образовања, присуство ПЕГ сонде, присуство трахеостоме, хируршка процедура, запослење, локализација карцинома и скорови скала - бол у глави, потешкоће са отварањем уста, оброчима у друштву, потешкоће са чулима, губитак тежине, сува уста и потешкоће са говором.

У Табели 46 су приказани предиктори ОНП скорa који су значајни у наведеном моделу ( $< 0.05$ ), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Висок ОНП скор имали су испитаници којима је била пласирана ПЕГ сонда, који су имали мутилантну операцију, који су били у радном односу, који су у моменту испитивања имали више од 75 година, који су имали основну/средњу школу, губитак на тежини, који су имали карцином ларинкса и орофарингеалне карциноме и високе нивое симптома - бол у глави, потешкоће при отварању уста, потешкоће са оброцима у друштву, потешкоће са чулима, сува уста и потешкоће са говором.

Табела 46. Значајни предиктори ОНП скорa (n = 345)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
ПЕГ сонда (нема)	-8.58	1.53	-5.58	< 0.01	-11.60	-5.56	0.22
Бол у глави (низак ниво)	-5.61	1.37	-4.09	< 0.01	-8.31	-2.91	0.12
Потешкоће у отварању уста (висок ниво)	3.41	0.96	3.55	< 0.01	1.52	5.31	0.09
Оброк у друштву (низак ниво)	-4.36	1.45	-3.01	< 0.01	-7.22	-1.51	0.06
Хируршка процедура (немутилантна)	-3.46	1.26	-2.74	< 0.01	-5.94	-0.98	0.05
Запослење (пензија)	-2.17	0.86	-2.52	0.01	-3.86	-0.48	0.04
Потешкоће са чулима (висок ниво)	3.34	1.34	2.47	0.01	0.68	5.99	0.04
Губитак тежине (да)	2.67	1.10	2.42	0.01	0.50	4.84	0.04
Локализација карцинома (друго)	2.62	1.08	2.42	0.01	0.49	4.74	0.04
Сува уста (низак ниво)	-2.61	1.13	-2.30	0.02	-4.85	-0.38	0.03
Потешкоће са говором (низак ниво)	-2.76	1.22	-2.25	0.02	-5.17	-0.34	0.03
Школа (висока/факултет)	1.80	0.84	2.13	0.03	0.14	3.47	0.03
Трахеотомија (не)	-2.73	1.30	-2.10	0.03	-5.29	-0.17	0.03
Године старости (испод 75)	-2.12	1.02	-2.06	0.03	-4.13	-0.10	0.03

У осмом моделу регресионе анализе тестирани су предиктори упитника основних ADLs скорa. Као значајни предиктори који објашњавају 73.5% варијансе овог скорa су: старосна доб, брачни статус, ниво образовања, TNM стадијум болести, употреба лекова, употреба ПЕГ сонде и симптоми скорова - умор и PHQ скор (депресија).

У Табели 47 су приказани предиктори основних ADLs скорa који су значајни у наведеном моделу (< 0.05), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Најнижи скор, односно лошије ADLs имали су испитаници са основном школом, који су користили ПЕГ сонду за храњење, имали више од 75 година, који живе сами, који су у III/IV стадијуму болести, који су користили лекове за болове и имали висок нивоа умора и депресивне симптоме.

Табела 47. Значајни предиктори скорa основних ADLs (n = 239)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Цев за храњење (да)	-2.46	0.36	-6.77	< 0.01	-3.18	-1.75	0.33
Школа (основна)	-1.85	0.40	-4.54	< 0.01	-2.66	-1.05	0.20
Године (испод 75)	0.77	0.21	3.67	< 0.01	0.35	1.18	0.10
TNM (I-II)	0.66	0.23	2.87	< 0.01	0.20	1.12	0.06
Брачни статус (самци)	-0.58	0.22	-2.66	< 0.01	-1.02	-0.15	0.05
Лекови против болова (да)	-0.69	0.28	-2.40	0.01	-1.25	-0.12	0.04
Депресија (PHQ испод 10)	0.73	0.32	2.23	0.02	0.08	1.38	0.03
Умор (низак ниво симптома)	0.65	0.29	2.19	0.02	0.06	1.24	0.03

У деветом моделу регресионе анализе тестирани су предиктори упитника инструменталних ADLs. Као значајни предиктори који објашњавају 74.7% варијансе овог скорa су: ниво образовања, социјална подршка, губитак тежине, трахеотомија, ПЕГ и симптоми скорa скала - умор, социјални контакт и оброк у друштву.

У Табели 48, приказани су предиктори инструменталних ADLs скорa који су значајни у наведеном моделу (< 0.05), према нивоу важности од највишег до најнижег.

Нижи скор, тј. лошије инструменталне ADLs имали су испитаници који су завршили основну школу, испитаници са ниским нивоом социјалне подршке, који су користили ПЕГ, имали трахеотомију, губили на тежини, имали изнад 75 година живота и висок ниво умора и проблема у доменима оброк у друштву и социјалним контактима.

Табела 48. Значајни предиктори скорa инструменталних ADLs (n = 239)

Предиктор	Коефицијент	SE	T	p	95% CI		Важност
					DG	GD	
Школа (основна)	-2.55	0.48	-5.23	< 0.01	-3.51	-1.59	0.21
Умор (низак ниво симптома)	2.61	0.50	5.16	< 0.01	1.61	3.61	0.21
Губитак тежине (да)	-1.92	0.47	-4.07	< 0.01	-2.85	-0.99	0.13
Оброк у друштву (низак ниво симптома)	2.09	0.59	3.53	< 0.01	0.93	3.26	0.09
Године (испод 75)	1.40	0.40	3.46	< 0.01	0.60	2.20	0.09
Социјални контакт (низак ниво симптома)	1.84	0.53	3.44	< 0.01	0.79	2.90	0.09
Цев за храњење (да)	-1.94	0.75	-2.56	0.01	-3.43	-0.48	0.05
Трахеотомија = 0	1.55	0.70	2.21	0.02	0.17	2.93	0.03
Социјална подршка (висок ниво)	0.94	0.43	2.17	0.03	0.09	1.80	0.03

После спроведених девет регресионих анализа како би се тестирале зависне варијабле, утврђено је 19 предикторских варијабли које су значајно, умерено и мало утицале на квалитет живота пацијената оболелих од карцинома главе и врата. Идентификоване предикторе смо класификовали у пет група (Табела 49).

Табела 49. Предиктори квалитета живота и њихов утицај на КГВ пацијенте

Предиктори	Значајан утицај	Умерен утицај	Низак утицај
<b>Група I - Демографски предиктори:</b>			
Старосна (животна) доб	x		
Брачни статус		x	
<b>Група II - Бихејвиорални предиктори:</b>			
Пушење		x	
Ниво социјалне подршке	x		
Социјални контакт	x		
<b>Група III - Социоекономски предиктори:</b>			
Ниво образовања	x		
Запослење/Финансијске потешкоће			x
<b>Група IV - Психофизички предиктори:</b>			
Депресија	x		
Умор	x		
Сексуалност		x	
<b>Група V - Клинички и терапијски предиктори:</b>			
Присуство гастростоме	x		
Време протекло од дијагнозе		x	
Коморбидитети (хроничне болести)	x		
Трахеостома		x	
Локализација карцинома (ларинкс и орофарингеални карциноми)			x
Хируршка процедура (мутилантне операције)			x
Нежељени ефекти радио и хемиотерапије који обухватају: губитак тежине, дијареју/констипацију, мучнину/повраћање, потешкоће са отварањем уста и гутањем		x	
Лекови против болова и суплементи	x		
TNM стадијум			x

## 7.2. Психометријске одлике упитника ОНП - 14 код пацијената лечених од КГВ

### Дескриптивна статистика ОНП - 14 питања

На свим питањима су испитаници одговарали у распону од 0 до 4, али је на већини питања медијана одговора 2. Генерално је дистрибуција одговора апроксимативно симетрична. Такође, сва питања значајно корелирају са укупним скором, кориговано за то питање, ниједно питање изостављено не утиче значајно на Кронбахов  $\alpha$  коефицијент (Табела 50).

Табела 50. Дистрибуција скорова одговора појединачних ОНП питања (n = 345)

Питање	Med	$x$	SD	Skewness (SE)	Kurtosis (SE)	$r^{\dagger}$	$\alpha^{\ddagger}$
1. Да ли сте имали потешкоће при изговору појединих речи због проблема са зубима, устима или протезама?	2	2.13	0.95	0.12 (0.13)	-0.16 (0.26)	0.79	0.97
2. Да ли сте осетили да Вам се чуло укуса променило због проблема са зубима, устима или протезама?	1	1.50	1.30	0.28 (0.13)	-1.23 (0.26)	0.77	0.97
3. Да ли сте осетили икада јак бол у устима?	1	1.37	0.87	-0.02 (0.13)	-0.74 (0.26)	0.81	0.97
4. Да ли Вам је неугодно да једете одређену храну због проблема са зубима, устима или протезама?	2	2.22	1.13	-0.23 (0.13)	-0.53 (0.26)	0.91	0.97
5. Да ли сте били свесни свог проблема са зубима, устима или протезама?*	2	2.07	1.12	-0.38 (0.13)	-0.44 (0.26)	0.90	0.97
6. Да ли сте осећали напетост (нервозу) због проблема са зубима, устима или протезама?	2	2.04	1.22	-0.21 (0.13)	-0.74 (0.26)	0.93	0.97
7. Да ли се ваш начин исхране променио због проблема са зубима, устима или протезама?	2	2.26	1.18	-0.32 (0.13)	-0.60 (0.26)	0.91	0.97
8. Да ли сте морали да прекидате оброке због проблема са зубима, устима или протезама?	2	1.83	1.25	0.08 (0.13)	-0.96 (0.26)	0.91	0.97
9. Да ли Вам је тешко да се опустите због проблема са зубима, устима или протезама?	2	2.10	1.30	-0.16 (0.13)	-0.90 (0.26)	0.93	0.97
10. Да ли сте некада били помало постиђени (осрамоћени) због проблема са зубима, устима или протезама?	2	1.74	1.26	0.12 (0.13)	-0.92 (0.26)	0.87	0.97
11. Да ли Вас некад иритирају други људи због ваших проблема са зубима, устима или протезама?	0	0.67	0.92	1.10 (0.13)	0.11 (0.26)	0.63	0.98
12. Да ли сте имали тешкоћа у обављању уобичајених послова због проблема са зубима, устима или протезама?	1	1.42	1.17	0.28 (0.13)	-0.97 (0.26)	0.92	0.97
13. Да ли сте осетили да Вам је живот генерално мање задовољавајући због проблема са зубима, устима или протезама?	2	2.09	1.25	-0.08 (0.13)	-0.86 (0.26)	0.93	0.97
14. Да ли сте икада били потпуно онемогућени да функционистете због проблема са зубима, устима или протезама?	1	0.87	0.96	0.66 (0.13)	-0.61 (0.26)	0.84	0.97

<sup>†</sup>Кориговане корелације са укупним скором; <sup>‡</sup>Кронбахов  $\alpha$  коефицијент коригован за питање

### Факторска структура

Прикладност за извођење експлоративне факторске анализе је потврђена резултатима мера Kaiser - Meyer - Olkin (КМО = 0.96) и Бартеловим тестом сферичности ( $\chi^2 (df) = 3286.54 (91), p < 0.01$ ). Један фактор, укупне варијације 79.7% је у основи свих 14 ОНП питања, чија се факторска засићења крећу 0.66 до 0.95 (Табела 51).

Табела 51. Факторска засићења ОНП питања

Питање	EFA <sup>†</sup>	CFA <sup>‡</sup>
1. Да ли сте имали потешкоће при изговору појединих речи због проблема са зубима, устима или протезама?	0.81	0.79
2. Да ли сте осетили да Вам се чуло укуса променило због проблема са зубима, устима или протезама?	0.80	0.75
3. Да ли сте осетили икада јак бол у устима?	0.84	0.80
4. Да ли Вам је неугодно да једете одређену храну због проблема са зубима, устима или протезама?	0.93	0.92
5. Да ли сте били свесни свог проблема са зубима, устима или протезама?*	0.93	0.91
6. Да ли сте осећали напетост (нервозу) због проблема са зубима, устима или протезама?	0.95	0.94
7. Да ли се ваш начин исхране променио због проблема са зубима, устима или протезама?	0.92	0.93
8. Да ли сте морали да прекидате оброке због проблема са зубима, устима или протезама?	0.93	0.93
9. Да ли Вам је тешко да се опустите због проблема са зубима, устима или протезама?	0.94	0.94
10. Да ли сте некада били помало постиђени (осрамоћени) због проблема са зубима, устима или протезама?	0.89	0.88
11. Да ли Вас некад иритирају други људи због ваших проблема са зубима, устима или протезама?	0.66	0.63
12. Да ли сте имали тешкоћа у обављању уобичајених послова због проблема са зубима, устима или протезама?	0.93	0.92
13. Да ли сте осетили да Вам је живот генерално мање задовољавајући због проблема са зубима, устима или протезама?	0.94	0.95
14. Да ли сте икада били потпуно онемогућени да функционишете због проблема са зубима, устима или протезама?	0.84	0.85

<sup>†</sup>Експлораторна факторска анализа - ЕФА (eng. exploratory factor analysis [EFA])

<sup>‡</sup>Конфирматорна факторска анализа - КФА (eng. confirmatory factor analysis [CFA])

У следећем кораку, конфирматорна факторска анализа је показала следеће вредности за погодност једнофакторског модела:  $\chi^2 (df) = 285.49 (77)$ ,  $TLI = 0.93$ ,  $CFI = 0.94$  и  $RMSEA = 0.12$ , са статистички значајним стандардним регресионим вредностима питања (распон 0.63-0.95;  $p < 0.01$ ). Надаље, тестиран је модел од седам повезаних фактора и добијене су следеће вредности за модел:  $\chi^2 (df) = 174.14 (56)$ ;  $TLI = 0.94$ ,  $CFI = 0.97$  и  $RMSEA = 0.11$ . На крају, тестиран је и модел од три повезана фактора и добијене су ове вредности индекса:  $\chi^2 (df) = 254.81 (74)$ ;  $TLI = 0.94$ ,  $CFI = 0.95$ , и  $RMSEA = 0.12$ .



### Унутрашња конзистентност

Кронбахов  $\alpha$  коефицијент био је 0.98 са коригованим корелацијама у распону 0.77-0.93 за цео узорак, што указује да је унутрашња конзистентност мерења врло висока. Тестирано је још пет различитих група пацијената како би се показала стабилност коефицијента и код свих је Кронбахов  $\alpha$  коефицијент био  $> 0.92$ , Табела 50.

### Валидност мерења

#### Валидност познатих група

Пацијенти који су имали само хируршко лечење као терапијску процедуру, имали су статистички значајно ниже ОНП скорове у односу на оне који су имали уз хируршко лечење и РТ и/или ХТ ( $t(df) = -15.99(343); p < 0.01$ ). Пацијенти који су имали карцином у TNM стадијуму 0-II имали су статистички значајно више ОНП скорове, у поређењу са онима који су имали карцином у III-IV стадијуму ( $t(df) = 11.05(343); p < 0.01$ ).

Такође, постоје статистички значајне разлике када се пореде пацијенти у односу на локализацију карцинома ( $F(2, 342) = 22.63, p < 0.01$ ; Табела 52). Као што је претпостављено, пацијенти са ларингеалним и орофарингеалним карциномима имали су статистички значајно више скорове у односу на оне који су имали карцином друге локализације ( $p < 0.01$ ). Наведени резултати указују да ће скорови упитника ОНП бити виши код оних испитаника за које се претпоставља да имају тежи облик карцинома или захтевнији вид лечења.

Табела 52. Основне карактеристике скорова упитника ОНП код тестираних група

<i>Терапијска процедура</i>	<i>x (SD)</i>	<b>Распон</b>	<b>% „под“</b>	<b>% „плафон“</b>	<i><math>\alpha^*</math></i>
Хируршко лечење само, n = 176	15.25 (9.54)	0-42	4.0	0.6	0.96
Хируршко лечење са РТ/ХТ n = 169	33.73 (11.84)	0-52	0.6	0.6	0.97
<i>TNM стадијум</i>					
I-II, n = 236	19.38 (12.34)	0-49	3	1.3	0.97
III-IV, n = 109	34.95 (11.81)	1-52	0.9	0.9	0.97
<i>Локализација карцинома</i>					
Ларинкс, n = 100	27.48 (15.44)	0-51	1	1	0.92
Орофарингеални, n = 155	26.97 (14.15)	0-52	1.9	0.6	0.98
Друго, n = 90	16.18 (8.45)	0-34	3.3	1.1	0.95

\* Кронбахов  $\alpha$  коефицијент

### Конвергентна/дискриминативна валидност

У Табели 53 и 54, приказане су вредности Пирсоновог коефицијента корелације између скорова ОНП-14 упитника и скорова упитника QLQ-C30 и Модула Н&Н-35. Корелације са три скорова упитника Н&Н-35 су биле ниске: проблеми са зубима ( $r = 0.29$ ), дијареја ( $r = 0.22$ ) и добитак на тежини ( $r = -0.27$ ), док су са свим осталим скоровима и

скоровима упитника QLQ-C30 средњег до високог степена. Ови резултати указују на задовољавајућу конвергентну/дискриминативну валидност мерења упитника.

Табела 53. Корелације ( $r$ ) скорова упитника ОНП - 14 и упитника QLQ-C30

Скор	$r$
QoL глобални	-0.75
Физичко функционисање	-0.67
Животна улога	-0.69
Емоционално функционисање	-0.79
Когнитивно функционисање	-0.51
Социјално функционисање	-0.73
Умор	0.70
Мучнина и повраћање	0.61
Бол	0.47
Диспнеа	0.45
Инсомнија	0.56
Губитак апетита	0.79
Констипација	0.49
Дијареја	0.22
Финансијске потешкоће	0.60

Табела 54. Корелације ( $r$ ) скорова упитника ОНП - 14 и Модула Н&Н-35

QLQ-N&N35 Скале	$r$
Бол у глави и врату	0.85
Потешкоће са гутањем	0.85
Потешкоће са чулима	0.74
Потешкоће са говором	0.76
Потешкоће при јелу у друштву	0.89
Социјални контакт	0.74
Сексуалност	0.64
Проблеми са зубима	0.29
Отварање уста	0.65
Сува уста	0.62
Лепљива пљувачка	0.64
Кашаљ	0.61
Осећа се болесно	0.74

### 7.3. Дугорочни и касни нежељени ефекти (симптоми) проузроковани комбиновањем терапијских модалитета лечења КГВ

У Табели 55, приказани су код свих пацијената дугорочни и касни нежељени ефекти лечења проузроковани комбиновањем терапијских модалитета у односу на време протекло од дијагнозе. У Табели 56, приказани су нежељени ефекти терапије у односу на начин лечења и време протекло од дијагнозе.

Табела 55. Дистрибуција дугорочних и касних нежељених ефеката терапије у односу на време протекло од дијагнозе

Нежељени ефекти		Време протекло од дијагнозе					
		< 1 месец		> 1 месеца, < 12 месеци		> 12 месеци	
		N	%	N	%	N	%
Умор	низак ниво	38	38	38	27.3	103	98.1
	висок ниво	62	62	101	72.7	2	1.9
Мучнина и повраћање	висок ниво	4	4	27	19.3	0	0
	низак ниво	96	96	113	80.7	104	100
Бол	низак ниво	96	96	129	92.1	105	100
	висок ниво	4	4	11	7.9	0	0
Диспнеа	низак ниво	99	99	137	97.9	105	100
	висок ниво	1	1	3	2.1	0	0
Инсомнија	висок ниво	28	28	72	51.4	3	2.9
	низак ниво	72	72	68	48.6	102	97.1
Губитак апетита	низак ниво	65	65	33	23.6	105	100
	висок ниво	35	35	107	76.4	0	0
Констипација	низак ниво	92	92	115	82.1	104	99
	висок ниво	8	8	25	17.9	1	1
Дијареја	висок ниво	1	1	7	5	0	0
	низак ниво	99	99	133	95	105	100
Финансијске потешкоће	низак ниво	46	46	51	36.4	102	97.1
	висок ниво	54	54	89	63.6	3	2.9
Бол у глави и врату	низак ниво	65	65	41	29.3	105	100
	висок ниво	35	35	99	70.7	0	0
Потешкоће са гутањем	висок ниво	38	38	104	74.8	1	1
	низак ниво	62	62	35	25.2	104	99
Потешкоће са чулима	висок ниво	30	30	109	77.9	3	2.9
	низак ниво	70	70	31	22.1	102	97.1
Потешкоће са говором	низак ниво	64	64	49	35	104	99
	висок ниво	36	36	91	65	1	1
Оброк у друштву	низак ниво	65	65	37	26.6	105	100
	висок ниво	35	35	102	73.4	0	0
Социјални контакт	низак ниво	57	57	38	27.1	99	94.3
	висок ниво	43	43	102	72.9	6	5.7
Сексуалност	низак ниво	92	92	130	92.9	43	41
	висок ниво	8	8	10	7.1	62	59
Проблеми са зубима	висок ниво	14	14	28	20	8	7.6
	низак ниво	86	86	112	80	97	92.4

Отварање уста	висок ниво	72	72	117	84.2	29	27.6
	низак ниво	28	28	22	15.8	76	72.4
Сува уста	низак ниво	82	82	88	62.9	104	99
	висок ниво	18	18	52	37.1	1	1
Лепљива пљувачка	низак ниво	75	75	79	56.4	105	100
	висок ниво	25	25	61	43.6	0	0
Кашаљ	висок ниво	1	1	8	5.7	0	0
	низак ниво	99	99	132	94.3	105	100
Осећа се болесно	низак ниво	59	59	43	30.7	105	100
	висок ниво	41	41	97	69.3	0	0
Лекови против болова	да	96	96	132	94.3	59	56.2
	не	4	4	8	5.7	46	43.8
Суплементи	да	48	48	100	71.4	17	16.2
	не	52	52	40	28.6	88	83.8
Цев за храњење	да	4	4	20	14.3	1	1
	не	96	96	120	85.7	104	99
Губитак на тежини	да	69	69	125	89.3	8	7.6
	не	31	31	15	10.7	97	92.4
Добитак на тежини	да	100	100	135	97.1	77	74
	не	0	0	4	2.9	27	26

У односу на изражености нежељених ефеката терапије и времена протеклог од постављања дијагнозе и предузетог терапијског модалитета (Табеле 55 и 56), издвајају се две групе најизраженијих нежељених ефеката терапије:

I дугорочни нежељени ефекти терапије (I и II група пацијената, време протекло од дијагнозе мање од 1 месеца и од 1 месеца до 12 месеци): умор, инсомнија, губитак апетита праћен губитком телесне тежине, проблеми са гутањем и говором као последица отежаног отварања уста и лепљиве пљувачке, потешкоће са чулима (укуса и мириса), бол у глави и врату, проблеми са сексуалношћу, употреба лекова против болова и суплемената и депресија. Поред ових симптома, испитаници у овој групи су пријавили и висок ниво финансијских потешкоћа проузрокованих лечењем, проблеме везане за оброк у друштву (као што је одлажење у ресторан, обедовање са породицом и сл.), проблеме у вези са социјалним контактом и утисак да се осећају болесно.

II касни нежељени ефекти терапије (III група пацијената; време протекло од дијагнозе дуже од 12 месеци): бол у глави и врату и коришћење лекова против болова и суплемената, проблеми са отварањем уста те сувим устима и лепљивом пљувачком и сексуални проблеми. Такође, испитаници у овој групи су и даље пријављивали проблеме у вези са социјалним контактом и проблеме везане за оброк (обедовање) у друштву.

Табела 56. Дистрибуција дугорочних и касних нежељених ефеката терапије у односу на начин лечења и време протекло од дијагнозе

Нежељени ефекти		Начин лечења 2 категорије											
		Хируршка терапија						Хируршка /РТ и ХТ					
		Време протекло од дијагнозе						Време протекло од дијагнозе					
		< 1 месец		> 1 месеца , < 12 месеци		> 12 месеци		< 1 месец		> 1 месеца , < 12 месеци		> 12 месеци	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Умор	низак ниво	37	54.4	14	66.7	85	97.7	1	3.1	24	20.3	18	100
	висок ниво	31	45.6	7	33.3	2	2.3	31	96.9	94	79.7	0	0
Мучнина и повраћање	висок ниво	0	0	0	0	0	0	4	12.5	27	22.7	0	0
	низак ниво	68	100	21	100	86	100	28	87.5	92	77.3	18	100
Бол	низак ниво	67	98.5	18	85.7	87	100	29	90.6	111	93.3	18	100
	висок ниво	1	1.5	3	14.3	0	0	3	9.4	8	6.7	0	0
Диспнеа	низак ниво	68	100	21	100	87	100	31	96.9	116	97.5	18	100
	висок ниво	0	0	0	0	0	0	1	3.1	3	2.5	0	0
Инсомнија	висок ниво	3	4.4	2	9.5	2	2.3	25	78.1	70	58.8	1	5.6
	низак ниво	65	95.6	19	90.5	85	97.7	7	21.9	49	41.2	17	94.4
Губитак апетита	низак ниво	61	89.7	19	90.5	87	100	4	12.5	14	11.8	18	100
	висок ниво	7	10.3	2	9.5	0	0	28	87.5	105	88.2	0	0
Констипација	низак ниво	66	97.1	20	95.2	86	98.9	26	81.3	95	79.8	18	100
	висок ниво	2	2.9	1	4.8	1	1.1	6	18.8	24	20.2	0	0
Дијареја	висок ниво	1	1.5	1	4.8	0	0	0	0	6	5	0	0
	низак ниво	67	98.5	20	95.2	87	100	32	100	113	95	18	100

Финансијске потешкоће	низак ниво	40	58.8	16	76.2	85	97.7	6	18.8	35	29.4	17	94.4
	висок ниво	28	41.2	5	23.8	2	2.3	26	81.3	84	70.6	1	5.6
Бол у глави и врату	низак ниво	58	85.3	17	81	87	100	7	21.9	24	20.2	18	100
	висок ниво	10	14.7	4	19	0	0	25	78.1	95	79.8	0	0
Потешкоће у гутању	висок ниво	12	17.6	4	19	1	1.1	26	81.3	100	84.7	0	0
	низак ниво	56	82.4	17	81	86	98.9	6	18.8	18	15.3	18	100
Потешкоће са чулима	висок ниво	0	0	1	4.8	0	0	30	93.8	108	90.8	3	16.7
	низак ниво	68	100	20	95.2	87	100	2	6.3	11	9.2	15	83.3
Потешкоће са говором	низак ниво	58	85.3	19	90.5	87	100	6	18.8	30	25.2	17	94.4
	висок ниво	10	14.7	2	9.5	0	0	26	81.3	89	74.8	1	5.6
Оброк у друштву	низак ниво	59	86.8	18	85.7	87	100	6	18.8	19	16.1	18	100
	висок ниво	9	13.2	3	14.3	0	0	26	81.3	99	83.9	0	0
Социјални контакт	низак ниво	50	73.5	16	76.2	82	94.3	7	21.9	22	18.5	17	94.4
	висок ниво	18	26.5	5	23.8	5	5.7	25	78.1	97	81.5	1	5.6
Сексуалност	низак ниво	61	89.7	17	81	36	41.4	31	96.9	113	95	7	38.9
	висок ниво	7	10.3	4	19	51	58.6	1	3.1	6	5	11	61.1
Проблеми са зубима	висок ниво	6	8.8	2	9.5	7	8	8	25	26	21.8	1	5.6
	низак ниво	62	91.2	19	90.5	80	92	24	75	93	78.2	17	94.4
Отварање уста	висок ниво	43	63.2	10	47.6	19	21.8	29	90.6	107	90.7	10	55.6
	низак ниво	25	36.8	11	52.4	68	78.2	3	9.4	11	9.3	8	44.4
Сува уста	низак ниво	66	97.1	21	100	86	98.9	16	50	67	56.3	18	100
	висок ниво	2	2.9	0	0	1	1.1	16	50	52	43.7	0	0
Лепљива пљувачка	низак ниво	63	92.6	20	95.2	87	100	12	37.5	59	49.6	18	100
	висок ниво	5	7.4	1	4.8	0	0	20	62.5	60	50.4	0	0

Кашаљ	висок ниво	0	0	0	0	0	0	1	3.1	8	6.7	0	0
	низак ниво	68	100	21	100	87	100	31	96.9	111	93.3	18	100
Осећа се болесно	низак ниво	53	77.9	18	85.7	87	100	6	18.8	25	21	18	100
	висок ниво	15	22.1	3	14.3	0	0	26	81.3	94	79	0	0
Лекови против болова	да	64	94.1	16	76.2	49	56.3	32	100	116	97.5	10	55.6
	не	4	5.9	5	23.8	38	43.7	0	0	3	2.5	8	44.4
Суплементи	да	20	29.4	4	19	12	13.8	28	87.5	96	80.7	5	27.8
	не	48	70.6	17	81	75	86.2	4	12.5	23	19.3	13	72.2
Цев за храњење	да	0	0	1	4.8	1	1.1	4	12.5	19	16	0	0
	не	68	100	20	95.2	86	98.9	28	87.5	100	84	18	100
Губитак на тежини	да	37	54.4	10	47.6	6	6.9	32	100	115	96.6	2	11.1
	не	31	45.6	11	52.4	81	93.1	0	0	4	3.4	16	88.9
Добитак на тежини	да	68	100	20	95.2	67	77.9	32	100	115	97.5	10	55.6
	не	0	0	1	4.8	19	22.1	0	0	3	2.5	8	44.4
Симптоми код карцинома главе и врата - N&N 35	висок ниво	8	11.8	3	14.3	0	0	29	90.6	105	90.5	0	0
	низак ниво	60	88.2	18	85.7	87	100	3	9.4	11	9.5	18	100

## V ДИСКУСИЈА

Већ деценијама уназад у свету се бележи повећање у општем броју откривених малигнух тумора (24). Један од позитивних разлога за то могу бити све боље дијагностичке методе за рану детекцију малигнитета (24). Међутим, драстичне негативне промене животне средине, наследне и стечене генетичке алтерације, изложеност одређеним вирусима, као и дуга листа штетних животних навика великог броја појединаца додатно доприносе растућој стопи малигнитета (24, 192). Тако се и тумори главе и врата, који чине 5% до 6% (24, 192) укупно откривених карцинома у светској популацији, већ дуже време доводе у везу са прекомерним конзумирањем алкохола и дуванских производа, нарочито код старијих особа мушког пола (9, 152, 192).

Без обзира што се последњих деценија постижу све бољи резултати у лечењу малигнух болести и тако се продужава животни век пацијената са малигнитетима, приступ лечењу пацијената са туморима главе и врата може бити прилично комплексан, пре свега због доношења одлуке о мутилантном или немутлантном оперативном лечењу (154, 159, 166). Тај проблем није тривијалан, јер величина и локализација туморске масе условљава избор оперативног приступа и даљег лечења (12, 140, 141), а животна доб, присуство различитих хроничних болести, као и психофизички и социјални статус пацијената (12, 130–133) могу бити лимитирајући фактори у њиховом опоравку и постоперативном квалитету живота. Тако се ови пацијенти, осим тога што су оболели од по живот опасне болести, суочавају и са функционалним и естетским последицама које њено лечење оставља (3).

Мора се све време имати у виду да малигне лезије код ових пацијената захватају анатомска места најважнијих животних функција као што су дисање, гутање, говор и слух, које су свакој индивидуи пре свега од виталног значаја, али и неопходне за њено нормално социјално функционисање (14). Колики је значај овог проблема говори и све већи број истраживања везаних за квалитет живота пацијената са карциномима главе и врата. Да би се правилно проценио квалитет живота пацијената са КГВ, пре свега се мора разумети утицај како самог обољења, тако и примењених видова лечења на свакодневни живот пацијената, како би им се пружила одговарајућа клиничка помоћ, али и друштвена подршка (3, 98, 154–159, 165).

### 8. Интерпретација резултата

#### 8.1. Клиничке и терапијске групе пацијената лечених од КГВ са значајно лошијом самопроценом физичке, психолошке и социјалне димензије здравља и квалитета живота

Из анализе добијених података спроведена студија је утврдила да су *клиничке групе пацијената* са лошом оценом QoL, група са карциномом ларинкса и група са орофарингеалним карциномима. *Терапијска група* која је имала значајно лошије скорове у односу на све друге, јесте група пацијената у III и IV стадијуму болести.

Подаци спроведене студије поткрепљују налазе Терела и ср., Ел-Дерија и ср. и Вилијамсона и ср. респективно, који су открили да T и N стадијуми болести имају малу, умерену, односно снажну прогностичку вредност за QoL (14, 132, 193). Мортон и ср.



открили су да су КГВ испитаници са туморима већег стадијума болести забележили смањење укупног QoL, са највећим значајем који се придаје потешкоћама у гутању и губитку апетита (194). Пацијенти са већим N стадијумом болести такође су известили о смањеном QoL, са највећим значајем у доменима „гутање“ и „болони у глави и врату“ (194, 195). Потом се то одражавало на физичко функционисање испитаника (150), као и на основне и инструменталне активности дневног живота (151) што потврђује и наша студија у којој је TNM стадијум болести био предикторски фактор физичког функционисања, а ADLs и IADLs су највише погођени у нашој групи испитаника везано за III/IV стадијум болести.

Пацијенти који су због карцинома ларинкса и орофарингеалних карцинома били подвргнути РТ/ХТ имали су слична запажања везана за квалитет живота. Обе групе пацијената су имале потешкоће са гутањем, жвакањем и чулом укуса после третмана, што су и други истраживачи показали (196). Мада се све више обраћа пажња на глобални квалитет живота пацијената са КГВ, то није увек довољно (165).

Иако једнаки у погледу глобалног квалитета живота, испитаници који су подвргнути РТ/ХТ пријавили су значајно лошији QoL у домену ксеростомије (сува уста и лепљива пљувачка) од оних који су подвргнути хируршком типу лечења. Поређење хемиотерапије и хируршког лечења дало је опречне ставове у литератури. Триведи и ср. нису открили разлику у глобалном QoL између хируршког модалитета и ХТ за лечење узнапредовалог карцинома гркљана (197). Ксеростомија је била значајно израженија у групи ХТ, али хируршки лечени испитаници пријавили су веће потешкоће у комуникацији. Овакво запажање одговара раду Босколо-Риза и ср. који су утврдили да су сува уста и лепљива пљувачка више изражени код пацијената подвргнутих ХТ/РТ (198). Међутим, ова група испитаника нашла је ХТ супериорном у погледу глобалног QoL, говора и социјалног контакта у поређењу са онима који су третирани и хируршким модалитетом лечења.

Сходно томе, неопходно је обратити посебну пажњу на битне разлике у квалитету живота које се јављају међу пацијентима са различитим типовима КГВ, јер је очигледно да нису у свим групама једнако погођени сви домени који утичу на квалитет живота (159, 165). Анатомска места на којима су тумори локализовани, различито реагују на примењену терапију, те самим тим и пацијенти имају различите последице и пролазе другачија искуства везана за квалитет живота (195).

Резултати нашег истраживања су показали да су пацијенти са карциномима локализованим у ларинксу и орофаринксу и пацијенти код којих је, поред хируршког лечења, предузета и РТ и ХТ, имали више ОНПР скорове него пацијенти са другим локализацијама карцинома и пацијенти код којих је учињено само хируршко лечење ( $p < 0.01$ ). Такође су групе са карциномима локализованим у ларинксу и орофаринксу имале значајно ниже скорове глобалног, физичког, емоционалног и социјалног функционисања у односу на испитанике који су имали карцином друге локализације ( $p < 0.01$ ). Ипак, учили смо да су скорови когнитивног функционисања животне улоге испитаника били знатно нижи само код пацијената са орофарингеалним карциномима.

Један од највећих проблема са којим се суочавају пацијенти са КГВ који се подвргну хемио и радиотерапији, а тиме и пацијенти са карциномом ларинкса и

орофаринкса, јесте орални мукозитис. Неизбежне последице присуства оралног мукозитиса су бол, дисфагија, лоша исхрана и генерално лошији квалитет живота пацијената (199). Инциденција појаве оралног мукозитиса се креће од 80 до 97%, а забележена је појава градуса III оралног мукозитиса код чак 62% пацијената са карциномима ларинкса и орофарингеалним карциномима на антинеопластичној терапији (200).

У нашој студији најраспрострањеније оралне компликације биле су: сува уста (ксеростомија) код 62%, лепљива пљувачка код 64%, потешкоће са гутањем код 85% и потешкоће говором код 76% испитаника. У претходним студијама су ксеростомија и дисфагија пронађене у 43,3% (201), односно у 10,58% пацијената (202). Даље, пацијенти са карциномима локализованим у ларинксу и орофаринксу и лечени мултимодалном терапијом показали су више ОНП скорове од пацијента који нису развили оралне компликације (лечени хируршким модалитетом и пацијенти са другим локализацијама карцинома). Ово откриће је у складу са претходним студијама које су показале корелације између нежељених ефеката лечења карцинома и лошег индекса квалитета живота (203, 204).

Наше истраживање је такође показало да су пацијенти са карциномима ларинкса и орофаринкса, у поређењу са пацијентима са туморима других локализација, имали значајно више скорове симптома умор, мучнина и повраћање, инсомнија, губитак апетита и констипација ( $p < 0.01$ ). Када је упитању инсомнија, испитаници са орофарингеалним карциномом су имали значајно ниже скорове у односу на ларингеалну локализацију. Такође, испитивање је показало да су само пацијенти са орофарингеалним карциномом имали значајно веће проблеме са финансијским потешкоћама, не у односу на групу са туморима ларинкса, већ у односу на остале локализације тумора. До сличних резултата су дошли и Кипинг и ср. који су утврдили да су укупни трошкови лечења орофарингеалних карцинома, као засебног ентитета, били већи од оних процењених за карцином гркљана и усне дупље (205). Такође, генерално је постојао све већи тренд оптерећења секундарне здравствене заштите за сва три карцинома, а годишњи трошкови и број пацијента су се највише повећали за орофарингеалне карциноме. Оваква запажања се могу објаснити пре свега дијагностиковањем карцинома у поодмаклим фазама болести (стадијум III и IV) који се лече мултимодалном терапијом, пласирањем ПЕГ-а и трахеостоме, те употребом суплемената и кориговањем начина исхране (206–208). Све заједно, то повећава годишње трошкове како саме здравствене заштите (приједи на стационарно лечење), тако и финансијске издатке самих пацијената (206–208), па све већи здравствени и економски терет повезан са КГВ наглашава потребу за превентивним програмима и промену јавно здравствене политике (205, 208).

Уочено је и да су пацијенти из ове две групе имали значајно израженије симптоме (потешкоће): бол у глави и врату, потешкоће са чулима укуса и мириса, потешкоће са говором, потешкоће у вези са социјалним контактом и обедовањем у друштву, отварање уста, сува уста, лепљива пљувачка, осећа се болесно, суплементи, цев за храњење и губитак на тежини, у односу на испитанике са карциномом друге локализације. Овакве резултате студије поткрепљују и закључци других истраживача (106, 130, 134, 140).

Значајно нижи скорови IADLs ( $p < 0.01$ ) и немогућност обављања послова у кући (домаћинству), потом и самосталног обављања куповине и коришћења јавног превоза, такође су добијени код пацијената са карциномима ларинкса и орофаринкса у поређењу са пацијентима са карциномима друге локализације. Претходно спроведена метаанализа Нео и ср. утврдила је да отприлике између једне трећине и једне половине КГВ испитаника има потешкоће или им је потребна помоћ за обављање базичних и инструменталних активности дневног живота (151). Ово потврђује и наша студија, у којој се 239 испитаника изјаснило да има проблеме са активностима дневног живота, са просечним скором од 2.59 за ADLs и 5.61 за IADLs. Овакви резултати истичу потребу за рехабилитацијом КГВ испитаника усредсређену на функционалну независност пацијената и подвлаче значај стручњака за професионалну процену испитаника и адекватну терапију у онколошким центрима и службама здравствене заштите (151).

## **8.2. Демографски, бихејвиорални, социо-економски, психо-физички, клинички и терапијски предиктори укупног здравља код пацијената лечених од КГВ**

Овим истраживањем идентификовано је 19 предикторских варијабли које су значајно, умерено и мало утицале на квалитет живота пацијената оболелих од карцинома главе и врата. Идентификоване предикторе смо класификовали у пет група: *демографски, социо-економски, бихејвиорални, психофизички и клинички и терапијски предиктори*.

Повећање броја предикторских варијабли у односу на друга истраживања у којима је просечно идентификовано до 13 варијабли, може се пре свега објаснити већим узорком пацијената, њих 345, али и већим бројем анализираних предикторских варијабли, као и обједињавањем свеукупне патологије свих локализација карцинома главе и врата (3, 98, 154–157). Већина досадашњих истраживања се базирала на откривању предикторских варијабли на специфичним локализацијама ових тумора који су лечени само одређеним терапијским методама (3, 14, 154–159).

### **8.2.1. Демографски и Социо-економски предиктори**

Демографски и социоекономски аспект учесника у овој студији подудара се са епидемиолошким профилем карцинома главе и врата који се налази у литератури - мушкарци старије животне доби, са завршеном основном и/или средњом школом, који су били у брачној или ванбрачној заједници и изложени најмање једном фактору ризика, попут пушења и/или алкохола, са лошом економском ситуацијом (23, 131, 147).

У овој студији, демографски и социоекономски фактори значајно су утицали на квалитет живота и функционалне карактеристике испитаника са орофарингеалним карциномима, поред стадијума болести и терапијског модалитета лечења. Овакви резултати су се већ показали значајним (209–211). Узимајући у обзир различите локализације КГВ-а, терапијски модалитет (пре свега мултимодални приступ лечењу) је повезан са широким спектром функционалних и психосоцијалних испада (14, 211). С обзиром да се утиче на више скала QoL и пацијенти су принуђени да направе трајне промене у својим навикама исхране, гутања и комуникације, за очекивати је разлике у квалитету живота између пацијената који се лече од КГВ у зависности од њихове старосне доби, брачног и образовног статуса те запослености (14, 211).

У спроведеној студији, старија животна (старосна) доб, брачни статус и нижи степен образовања су се показали као значајни предиктори нижег глобалног QoL и лошијег физичког функционисања. Резултати су показали да су лошије активности дневног живота, тј. најнижи скор имали испитаници мушког пола старији од 75 година, који су живели сами, а имали су завршену само основну школу. Старије животно доба и нижи степен образовања су били негативни предиктори „Role“ функционисања, док су одмакле године старости биле негативни предиктор социјалног функционисања, а нижи ниво образовања когнитивног функционисања. Брачни статус утицао је на ограничене аспекте квалитета живота, пре свега на емоционално и когнитивно функционисање, сексуалност и „осећа се болесно“, што потврђује и студија Миловановића и ср. (131) и поткрепљује претходно утврђену чињеницу да је квалитет живота бољи у пацијената који су у браку/ванбрачној заједници, те да је стабилна веза важан модификујући фактор психичког дистреса (137) и депресије (138, 139).

Сличне социо-демографске податке бележе и друга истраживања, чији резултати су такође показали да су се старији пацијенти мушког пола са КГВ који су остали без партнера теже носили са проблемима који су били последица самог обољења, а самим тиме имали лошији глобални квалитет живота (14, 147, 153), па се губитак партнера може сматрати значајним предиктором квалитета живота ових пацијената. Студије су потврдиле и да жене оболеле од КГВ имају ниже скорове квалитета живота него мушкарци нарочито у домену умора, диспнеје, несанице и губитка апетита, чинећи пол значајним фактором који утиче на оцене QoL (130, 131). Ова студија то није показала.

Наши резултати потврђују да је ниво образовања значајно утицао на већину аспеката QoL, попут глобалног квалитета живота, физичког функционисања, животне улоге испитаника, когнитивног функционисања, ОНП скорa и ADLs (како базичних, тако и инструменталних), чинећи га најдоминантнијим појединачним социоекономским предиктором. То је генерално примећено код пацијената са КГВ (14, 130, 140). Понуђено је мало могућих објашњења за овакве резултате. Испитаници нижег образовног нивоa и социо-економског стандарда имају мање доступну здравствену заштиту, што доводи до кашњења у дијагнози и лечењу (209). Поједини аутори су сугерисали да су пацијенти са вишим социјалним и културним нивоом имали бољу способност суочавања са КГВ и његовим последицама (212, 213). У поређењу са испитаницима са високом стручном спремом и физички мање захтевним радним местом, већа је вероватноћа да ће пацијенти са запослењем које захтева физичку снагу више бити погођени утицајем болести и њених последица и имати више проблема са прилагођавањем на другим пословима (14, 214). С обзиром на структуру пацијената из наше студије, при чему је 84,7% испитаника имало основно и средње образовање, ове тврдње су изузетно применљиве.

Овакви налази у нашој студији одражавају се и на висок ОНП скор који су такође имали испитаници са завршеном основном или средњом школом и који су били у радном односу.

У односу на ниво QoL за финансијске потешкоће - 57,7% наших испитаника се изјаснило да су искусили низак, а 42,3% висок утицај на финансијске потешкоће. Такође су наши резултати показали да су испитаници са орофарингеалним и карциномом

ларинкса код којих је прошло мање од месец дана од постављања дијагнозе имали знатно веће финансијске потешкоће у односу на испитанике са осталим типовима КГВ.

Нижи скор на скали Животне улоге забележен је код испитаника старијих од 75 година, који су завршили само основну школу.

Можда би се овакви резултати донекле могли објаснити тиме да ниво образовања сваке индивидуе у великој мери диктира послове којима може да се бави. Углавном се особе са завршеном основном или средњом школом баве пословима где свака врста физичког ограничења насталог као последица лечења КГВ може представљати препреку за повратак на посао или несметано укључивање у процес рада, што са собом носи и неминовне финансијске потешкоће. И друга истраживања су показала сличне резултате, као и да пацијенти са овом врстом проблема углавном долазе из мањих, сиромашнијих средина (215). Често је реч о особама које су и пре постављања дијагнозе имале финансијске потешкоће или били једини запослени члан породице. Самим тим, свако одсуствовање са посла и додатни трошкови везани за лечење као што је, на пример, специјални начин исхране због ПЕГ сонде, само још више продубљују финансијске проблеме (216).

### **8.2.2. Бихејвиорални предиктори**

Иако пушење и конзумирање алкохола представљају основни узрочник настанака карцинома главе и врата у око 75% случајева (5), чак 89.6% учесника наше студије дало је податак да до два пута месечно конзумира алкохол, а њих 10.4% и више пута недељно. Од свих испитаника њих 28.1% је готово свакодневно пушило. Наставак употребе алкохола и дуванских производа након постављања дијагнозе и током лечења још додатно повећава ризик, не само од преране смрти од малигне болести, него и од појаве другог тумора код чак трећине КГВ пацијената (217, 218). Такође је у ранијим истраживањима показано да су пушење и употреба алкохола предиктори дуже потребе за исхраном преко гастростоме, што их све укупно сврстава у значајне предикторе глобалног квалитета живота (219).

Овакви подаци истраживања корелирају са подацима других истраживача и истичу неопходност креирања нових и унапређења постојећих јавно-здравствених програма усмерених како ка оболелој групи, тако и ка општој популацији са утврђеним здравствено ризичним понашањем, чиме се може допринети у превенцији ризика и спровођењу ефикаснијих мера здравственог просвећивања (117, 220, 221). С обзиром на то да је већина КГВ резултат изложености превентабилним јавно-здравственим ризицима (конзумирање дуванских производа/алкохола; (5), ХПВ инфекција; (6, 7)) који се могу спречити, овој области треба посветити више пажње (220).

Висок ниво социјалне подршке имало је 34.2% наших испитаника, њих 40.3% осредњи, а 25.5% се изјаснило да је тај ниво био низак. Процент који се односе на процењени степен социјалне подршке коју испитаници са КГВ имају могу варирати од студије до студије, али оно у чему се сви истраживачи слажу је да социјална подршка (како од стране партнера и људи из најближе околине, тако и у последње време „Online“ група) има изузетно важан утицај на QoL ових пацијената током лечења, али и по његовом завршетку, нарочито ако се има у виду да природа саме болести и примењени

третмани за последицу имају отежан говор и исхрану и измењен физички изглед пацијента, пре свега нарушену естетику лица (222–225).

Показано је да су се пацијенти који су имали већу социјалну подршку од стране чланова породице, пријатеља и колега боље носили са последицама лечења, брже опорављали, боље прихватили сопствену ситуацију, те се лакше суочавали са променама у свом свакодневном функционисању по завршеном лечењу и раније враћали нормалним животним активностима (224, 226). Стога је потпуно очекивано што су у нашој студији нижи скор на скали Социјалног функционисања имали пацијенти старији од 75 година са придруженим хроничним болестима, који су имали ниску или средњу социјалну подршку у току првих 12 месеци од постављања дијагнозе, а при томе су имали пласирану цев за храњење.

Резултати спроведеног истраживања су показали да су пацијенти са карциномом ларинкса и орофаринкса имали значајно више скорове модула Н&Н-35 - социјални контакт и оброк у друштву (одлажење у ресторан и др.). Такође су у нашем истраживању ови пацијенти имали знатно нижи скор на скали QoL - социјално функционисање у односу на оне са туморима друге локализације ( $p < 0.01$ ). Разлог за то јесте присуство других последица и нежељених ефеката лечења самог тумора, као што су потешкоће са говором, чулима укуса и мириса, отварањем уста и присуством цеви за храњење, за које су ове две групе пацијената такође имале значајно више скорове на скалама Н&Н-35 модула у односу на испитанике са другом локализацијом карцинома.

Често ови споредни ефекти лечења могу да прерасту у трајне последице, па тиме не само да смањују способност пацијента да једе и пије током лечења, него стварају хроничну сметњу која негативно утиче на квалитет живота. Тешкоће могу бити у тој мери онеспособљавајуће да мора бити примењена вештачка исхрана (147, 148). Промена начина исхране условљена нежељеним ефектима лечења неретко доводи до губитка интересовања пацијента за друштвене активности и обедовање са другим људима, а често је то праћено и неразумевањем најближе околине за проблеме у исхрани са којима су се пацијенти суочавали, те се може сматрати индиректним предиктором квалитета живота (14, 227). С обзиром на повезаност социјалне подршке/контакта и исхода HRQoL у овој популацији испитаника, промена доживљене социјалне подршке кроз клиничке интервенције може побољшати QoL и преживљавање КГВ пацијената (224).

Испитаници код којих је карцином био локализован у ларинксу и испитаници из групе орофарингеалних карцинома имали су значајно више изражене симптоме, односно потешкоће: бол у глави и врату, потешкоће са чулима (укуса и мириса), потешкоће са говором, смањен социјални контакт и обедовање у друштву (одлажење у ресторан и др.), отежано отварање уста, сува уста, лепљиву пљувачку, „осећа се болесно“, суплементи, цев за храњење (присуство ПЕГ-а) и губитак на тежини, у односу на испитанике са карциномом друге локализације. Прве две групе су се разликовале значајно једино на скоровима скале Цев за храњење и Потешкоће са говором. Скорови скала Потешкоће са гутањем и Кашаљ су били значајно различити између све три групе ( $p < 0.01$ ).

Локализација места оперативног захвата може неповољно утицати на квалитет живота пацијената, а разлог за то није само естетске природе, већ често доводи до отежаног говора или га чак у потпуности онемогућује (142–144). Тако се тотална

ларингектомија доводи у везу са проблемима са говором и лошијим социјалним функционисањем (8, 9). Студија Терела и ср. показала је да пацијенти са КГВ имају знатан пад квалитета живота везаног за пословне и редовне дневне активности и социјално функционисање. Све то заједно изузетно неповољно утиче на обављање основних дневних животних активности везаних за нормално лично и социјално функционисање, барем у једном временском периоду који је кључан у току опоравка (214).

Резултати истраживања Идса и ср. су показали да укључивање КГВ пацијената у интердисциплинарне програме рехабилитације који подразумевају и активну подршку чланова породице - даје позитивне ефекте, нарочито на нивоу социјалног функционисања (153), док су Тривић и ср. закључили да је интердисциплинарни фонијатријски тим (тј. логопед, психолог и медицински техничар) одговоран за успешну фонијатријску рехабилитацију 87% ларингектомисаних пацијента, а да психолошка рехабилитација омогућава ресоцијализацију, повратак у породицу и окретање друштвеним активностима (142).

### **8.2.3. Психофизички предиктори**

Истраживања психолошке адаптације испитаника на дијагнозу карцинома и последице лечења су утврдила висок ниво психолошког стреса међу оболелима од различитих типова карцинома (228–233), а на другом месту за највећу преваленцију за било који психолошки поремећај имају КГВ пацијенти (136). Испитаници су показали различита афективна стања, укључујући анксиозност и депресију, која су уско повезана са биолошким стресорима као што су бол и оптерећење физичким симптомима (234, 235).

Психолошки проблеми су такође повезани са променама у социјалним улогама, променама у сексуалности, повећањем зависности, потребом прилагођавања оштећеном функционалном статусу и егзистенцијалним бригама (136). У скупу менталних поремећаја, поремећаји прилагођавања су међу најчешће дијагностикованим у онколошкој пракси (236–238). Слично томе, афективни поремећаји, описани као уобичајени проблеми код онколошких пацијената, имају константно високе стопе (11–37%) клинички значајних нивоа депресивне симптоматологије (232, 236, 237, 239–244).

Иако је неколико студија истраживало преваленцију психосоцијалног дистреса код пацијената са дијагностикованим карциномом (228, 245–249), стопа њихове преваленције се заснивала на самопријављивањима, која су често склона прецењивању (237), но и поред тога, Корстен и ср. су у својој метаанализи закључили да је самопријављена стопа депресије у ранијем временском периоду (на почетку истраживања) значајно повезана са нивоом депресије касније, дијагностикованој на основу процене клиничким интервјуом (250). Но, закључак већине истраживача јесте да су потребне студије засноване на структурираним интервјуима у клиничком окружењу (упитницима) да би се пружиле реалне процене симптома депресије и да би се повећала поузданост и валидност дијагнозе у великим репрезентативним узорцима (136).

Овакви подаци из литературе су у складу са добијеним резултатима нашег истраживања, у којем се на почетку студије 30.4% испитаника самопроцењивањем

изјаснило да „пати“ од депресије као хроничне болести (коморбидитета), а у току истраживања (на основу клиничког интервјуа) 62.9% пацијената је имало РНQ скор испод 10, а њих 37.1% скор изнад 10, што се заправо налази у клиничком опсегу за значајне симптоме депресије. На скали општих симптома, за симптом умор 52% пацијента се изјаснило за низак ниво, а 48% за висок ниво. За симптом сексуалност низак ниво је имало 76.8%, а висок ниво 23.2% пацијената.

Један од значајних психосоцијалних проблема са којим се често суочавају пацијенти са КГВ је депресија (136, 251–253). Тако се ови пацијенти убрајају у групу онколошких пацијената са најчешћом појавом депресије. На основу резултата досадашњих истраживања депресија је присутна код 15% - 50% КГВ пацијената (253). Симптоми депресије јављају се током лечења, најчешће око 2-3 месеца од постављања дијагнозе (250, 251, 253). Различити фактори могу допринети појави депресије у овој групи пацијената, а као главни узрок се често истиче сама физичка локализација тумора, затим последице које настају током процеса лечења, а које драстично мењају или оштећују важне животне функције попут дисања, говора, гутања, исхране и физичког изгледа, те стадијум болести (251–254). Напредни стадијум Т и N су повезани са повећаним ризиком од депресије, па иако ово није директно мерено у нашој студији, овај фактор треба узети у обзир приликом процене и комуникације са пацијентима (254).

Такође је показано да су иритација, депресија и туга присутни код 56% пацијената са КГВ чак и шест месеци по завршетку лечења (255). Упркос проблемима при евалуацији присуства депресије, многа истраживања су показала да она значајно утиче на квалитет живота пацијената, а да узроци њене појаве могу бити како само присуство тумора, тако и начини његовог лечења чији нежељени ефекти још више продубљују симптоме депресије. Само присуство депресије везује се за лошији QoL пацијената са КГВ, њихов дужи и тежи опоравак, смањену мотивисаност за прихватање планираних видова лечења, пад општег имунитета и израженији осећај умора. Све то значајно утиче на морбидитет и/или морталитет ових пацијената (253).

Управо је клиничка депресија један од неколико фактора који се увек убрајају у независне предикторе квалитета живота ових пацијената, како током самог процеса лечења, тако и годинама после његовог завршетка (251, 252). Наравно, одређена варирања резултата у истраживањима могу се објаснити различитим упитницима који су коришћени у њима, као и тиме колику социјалну подршку и које све придружене болести су испитаници обухваћени тим истраживањима имали. Депресија се може ефикасно лечити, али је неопходно да се прво постави правовремена дијагноза (136, 253). Психијатријско лечење КГВ пацијената са депресијом је дало позитивне резултате и може се сматрати једним од обавезних приступа (3, 253, 256).

Испитаници са орофарингеалним карциномима и карциномом ларинкса из нашег истраживања имали су значајно виши скор на скали симптома - Умор у односу на испитанике са карциномом друге локализације. Пацијенти који су у нашем истраживању имали висок скор за депресију на РНQ упитнику и висок ниво симптома - умор и сексуалност, истовремено су имали нижи скор на скали Физичког функционисања. Тако су добијени резултати показали да се у значајне предикторе за глобални квалитет живота могу уврстити умор, сексуалност и депресија. Умор је симптом који погађа од



50% до 90% пацијената са КГВ који се подвргну радиотерапији (257). Осећај умора код ових пацијената може бити прилично јак и то у мери да их често онеспособљава за обављање основних животних активности. Умор који поједини пацијенти осећају може понекад бити толиког интензитета да се тумачи као општа исцрпљеност, па за последицу има одлуку о смањењу терапијске дозе зрачења или чак прекид радиотерапије (257, 258).

Проблеми са сексуалношћу су честа појава код пацијената са карциномом и укључују проблеме у сексуалној функцији и активности (135, 259). Ови проблеми могу имати негативан утицај на укупан квалитет живота пацијената са малигним туморима. Пацијенти са КГВ су у ризику за настанак сексуалних проблема како током лечења, тако и по његовом завршетку. Један од разлога за то су и промене у физичком изгледу које настају као последица хируршке интервенције, што за последицу може имати негативну представу сопствене сексуалне привлачности (135, 259).

Студија Ротена и ср. показала је да су негативни ефекти лечења на сексуалност присутни код 24-100% пацијената са КГВ, с тим да су виши проценти забележени код жена и пацијената који нису имали партнера (260). Претходне лонгитудиналне студије показале су да QoL варира с временом протеклим од постављања дијагнозе и предузетог лечења, те су сугерисале да би QoL могао да падне између 0 и 6 месеци, са повезаним опоравком после 12 месеци (194, 261). Наши подаци су подржали овакав закључак - највећи проблем са сексуалношћу забележен је у групи пацијената код којих је време протекло од дијагнозе од 1 до 12 месеци, 73.1%, у односу на групу пацијената код које је време протекло од дијагнозе краће од једног месеца и код којих је износио 68% и 35.24% код групе код које је прошло више од годину дана од постављања дијагнозе.

Према резултатима студије Вердонк - де Лува и ср. пацијенти са оралним и орофарингеалним карциномима имали су веће проблеме са сексуалношћу него пацијенти са карциномима хипофаринкса и ларинкса (262), што је у корелацији са нашим резултатима - 63.98% у орофарингеалној групи карцинома према 59% у ларингеалној групи карцинома. Очигледно је да резултати бројних истраживања, укључујући и наше, указују на егзистирајући проблем са сексуалношћу који имају пацијенти са КГВ, па би ово питање требало обавезно да буде укључено како у процес едукације пацијената, тако и у холистички приступ њиховом лечењу.

Истовремено, нижи скор испитаника на скали физичког функционисања и у нашим резултатима, Бансал и ср. објашњавају узрочно-последичном везом између погоршања физичке функције и повећања симптома као што су: умор, бол, депресија и губитак апетита (263). У нашој студији испитаници са високим степеном умора, ниским нивоом образовања и социјалне подршке, а који су користили ПЕГ, имали трахеостому и губили на телесној тежини, показали су лошије ADLs и IADLs, што корелира са резултатима Бланко и ср. који су показали да што су израженији симптоми - бол, умор и губитак телесне тежине, то је и умањење на функционалној скали израженије, уз губитак физичких, социјалних и емоционалних функција и животне улоге (145).

Анализа наше студије, показује да су најчешћа ограничења везана за основне ADLs немогућност обављања личне хигијене и одласка у шетњу, док су за инструменталне ADLs немогућност обављања кућних послова, куповине и коришћења јавног превоза, што је закључак и Нео и ср. (151). Генерално, инструменталне ADLs које

захтевају физичку функцију биле су чешће погођене од оних које захтевају когнитивне функције. Системским прегледом литературе Харисона и ср. о потребама за негом онколошких пацијената откривено је да се незадовољене потребе за негом у ADLs крећу у широком распону, од 1% до 73% (264). У нашој студији потребе за негом пацијената износе 56% за ADLs и 70% за IADLs. Надаље, Харисон и ср. закључују да се преваленција зависности (инвалидитета) у вези са основним и инструменталним ADLs мења протоком времена од тренутка постављања дијагнозе, па тако при дијагнози износи од 5% до 10%, током лечења од 5% до 73%, а после лечења од 41% до 47% (264).

У нашој студији испитаници код којих је прошло мање од месец дана од дијагнозе нису се значајно разликовали у скоровима упитника који мере ADLs од испитаника код којих је протекло између 1 и 12 месеци од дијагнозе ( $p>0.05$ ). Они код којих је протекло више од 12 месеци од дијагнозе, имали су значајно мање ограничења у обављању ADLs у односу на претходне две групе ( $p<0.01$ ). Наши резултати су у складу са резултатима других истраживача и истичу значајну потребу за рехабилитацијом КГВ испитаника, од стране физијатара и физиотерапеута и наглашавају укључивање стручњака физикалне медицине у терапији највунерабилнијих група испитаника са карциномом главе и врата (група испитаника са орофарингеалним карциномима и карциномима ларинкса).

#### **8.2.4. Клинички и терапијски предиктори**

Очекивани квалитет живота пацијената са карциномом главе и врата, требало би да буде важан фактор у одабиру адекватног начина лечења због свог огромног утицаја на социјално, физичко, психичко и целокупно функционисање пацијента (166). Квалитет живота повезан са здрављем је саставни део планирања лечења, усавршавања терапијских протокола и персонализоване пратеће подршке пацијентима, а процена QoL на индивидуалној основи може бити корисна у покретању мултидисциплинарне подршке и интервенција (166).

##### **8.2.4.1. Утицај гастростоме**

У лечењу великог броја пацијената са КГВ поред хирургије мора бити примењена хемиотерапија и/или радиотерапија што за собом носи низ нежељених ефеката, без обзира што су нови протоколи примене хемиотерапије и технолошки напредак у примени радиотерапије донели извесне бенефите (4, 12, 14, 102). Гастростома се уобичајено профилактички пласира пацијентима на ХТ/РТ како би се избегла малнутриција, дехидратација и аспирација (22, 227, 265). Међутим, трајна зависност од цеви за храњење је веома честа последица њене дуготрајне примене (22).

На основу резултата нашег истраживања може се закључити да је најфреквентнији предиктор квалитета живота међу клиничким варијаблама управо присуство гастростоме. Пласиран ПЕГ је статистички повезан са нижим скоровима у 8 од 9 колективних домена укључених у КГВ QoL и показао се значајнијим од присуства трахеостоме. До готово идентичних запажања претходно су дошли Терел и ср. који наводе да је управо присуство гастростоме најснажнији предиктор квалитета живота међу клиничким варијаблама са утицајем на 10 од 12 колективних домена, код пацијената оболелих од карцинома главе и врата (14). Пацијенти из наше студије са пласираном гастростомом имали су значајно виши ОНП скор, а смањено глобално,

физичко, емоционално и социјално функционисање и умањену животну улогу и умањене базичне и инструменталне активности дневног живота.

Скорови упитника који се односе на проблеме у обављању посла и других дневних активности као последица нарушеног физичког здравља (физичке улоге), били су значајно нижи код испитаника са гастростомом него код оних без, што одражава степен проблема у обављању свакодневних активности које ови пацијенти имају. Подаци из литературе наводе да је код око 20% пацијената гастростома присутна и годину дана након њеног пласирања, нарочито код оних који немају блиског члана породице или партнера који би се бринуо о њима (227, 266). Присуство тумора и токсичност примењене терапије изазивају низ нежељених последица које као крајњи исход имају лошу исхрану, те је пласирање гастростоме углавном неизбежан и оправдан избор (227, 266). Тиме се може објаснити да су пацијенти са гастростомом физички лимитирани јер се не могу нутритивно опоравити због проблема, нежељених ефеката и компликација повезаних са карциномом, лечењем и/или енетералном исхраном. Ову тврдњу су у свом раду подржали Вокен и ср., Молеир и ср. и Калахан и ср. закључивши да је присуство ПЕГ-а повезано са компликацијама које укључују мучнину и повраћање, констипацију/дијареју, аспирацијске симптоме, опструкцију гастростоме као и црвенило коже, иритацију и инфекцију око улазног отвора стоме (227, 266, 267).

Оваквим проблемима повезаним са енетералним начином исхране могу се објаснити више изражени телесни болови као и болови у глави и врату за испитанике са гастростомом у оквиру нашег истраживања као и ниски скорови физичког функционисања и физичке улоге добијени у мултиваријантној анализи. Упркос најбољим напорима да се пацијентима пружи нутритивна подршка помоћу ПЕГ-а, пацијенти којима је цев за храњење неопходна су нутритивно компромитовани услед чега су и физички слабији (14).

Истовремено је било од значаја и то да пацијенти са пласираним ПЕГ-ом имају значајно ниже скорове животне улоге и социјалног функционисања као и ниже скорове емоционалног благостања. Доменом социјалне функционалности мери се обим и учесталост интеракција у социјалним активностима услед физичких и емотивних проблема, док се доменом емоционалног благостања пацијенти испитују о томе да ли су постиђени због свог стања, да ли брину због свог изгледа и да ли су исфрустрирани тренутним стањем у којем се налазе. Наше запажање, као и закључак метаанализе коју су спровели Хазард и ср. јесте да присуство сонде за храњење је константан подсетник на болест упркос томе што су пацијенти завршили терапију и/или што је дошло до излечења (268). Осим тога, овакви пацијенти ређе ће уживати у социјалном контакту са другим људима (нпр. одлажење у ресторан, обедовање са породицом) будући да пате од дисфагије и носе гастростому, што је закључак и других истраживача (265, 268–270). Тиме се може објаснити и опадање QoL у доменима социјалног и емотивног функционисања пацијената са гастростомом (14, 268).

#### **8.2.4.2. Утицај времена протеклог од дијагнозе**

Време протекло од постављања дијагнозе важан је фактор који утиче на квалитет живота онколошких испитаника (3, 14). Бројне проспективне студије спроведене су на

КГВ испитаницима да би се описала путања квалитета живота током времена, као и утицај времена на малигну болест и лечење (271–275). Уопштено говорећи, пацијенти оболели од карцинома главе и врата непосредно после терапије доживљавају пад квалитета живота. После тога следи дуги опоравак да би се достигао ниво квалитета живота пре терапије.

Резултати ове студије су показали погоршање HRQoL у домену глобалног функционисања и животне улоге испитаника, као и емоционалног и социјалног функционисања, посебно током првих месец дана од постављања дијагнозе и започетог лечења. То погоршање се наставља до 12 месеци од постављања дијагнозе и лечења које је још увек у току (РТ/ХТ), указујући и на доминантан утицај како терапијског модалитета лечења тако и времена протеклог од постављања дијагнозе.

Такође, испитаници код којих је време протекло од дијагнозе дуже од 12 месеци имали су статистички више скорове глобалног QoL, као и за свих пет скала које мере функционалност (Bonferroni post-hoc анализа;  $p < 0.01$ ). Добијени резултати су у потпуности у складу са резултатима Терела и ср., де Графа и ср. и Хамерлида и ср. у којима је такође показано да током времена долази до постепеног побољшања квалитета живота пацијената са КГВ и да су пацијенти код којих је протекло 12 и више месеци од постављања дијагнозе имали боље скорове који се односе на предикторе квалитета живота везане за здравље (14, 276, 277). То се може тумачити тиме да временом заиста долази до ублажавања негативних последица лечења, али и до постепеног прилагођавања и прихватања новонасталог стања од стране пацијената (14, 276, 277).

Међутим, други аутори, попут Лиме и ср. наводе да поједини домени, као што је глобални здравствени статус, нису повезани са значајним променама QoL у односу на проток времена (271). Исто тако, многе студије које су процењивале QoL пре и после лечења код КГВ пацијената нису могле да пронађу разлике у оценама глобалног здравственог статуса (278, 279) ни у системском прегледу литературе нити у метаанализи, када се упореде QoL пред третмана и QoL после лечења (280). Врло је вероватно да је глобални квалитет живота повезан са здрављем комплексан и да га пацијенти тешко „мере“. У неколико наврата је примећено да је овај домен апстрактан - пацијенти су пријавили захвалност што су живи и што и даље имају прилику да се лече одражавајући оптимистичнији поглед на живот. Дакле, њихова перцепција можда неће обухватити сву сложеност глобалног QoL домена (281).

Поред тога, глобални квалитет живота је осетљивији на тзв. „одговор на промену“ којег карактерише унутрашње преобликовање пацијента у односу на своју перцепцију здравља (282). У нашој студији, пацијенти који су попуњавали упитник више од 12 месеци после постављања дијагнозе, имали су виши глобални скор квалитета живота у доменима за физичку улогу, телесни бол и социјално функционисање, као и у Н&Н доменима за говор, емоције и бол.

Наше истраживање потврђује закључке других истраживача који се односе на време протекло након постављања дијагнозе као значајног предиктора глобалног QoL (14, 128, 276, 283) и валидира корисност EORTC упитника као довољно осетљивог инструмената за мерење промена за које се зна да се временом јављају код пацијената са КГВ.

Вејмулер и ср. спровели су студију са КГВ пацијентима у којој су испитаници попуњавали упитнике о квалитету живота, пре започете терапије и потом 3, 6, 12 и 36 месеци после спроведене терапије. Утврдили су да општи квалитет живота опада три месеца после терапије код свих испитаника без обзира на стадијум обољења или врсту терапије и потом се код већине испитаника враћа на ниво пре терапије дванаест месеци по завршеном лечењу (284). Ове резултате потврђују и истраживања Карнела и Епштајна који су утврдили значајно погоршање глобалног квалитета живота и оралних симптома непосредно после терапије. Поред тога, знатан проценат испитаника се жалио на оралне проблеме током терапије који су утицали на укупан квалитет живота (285, 286), што потврђују и наши резултати - пацијенти код којих је протекло 1-12 месеци од постављања дијагнозе имали су највише ОНП скорове, а они код којих је прошло више од 12 месеци најниже.

Лаверик и ср. процењивали су утицај селективних хируршких процедура на испитаницима који су категоризовани према типу дисекције врата. Резултати су показали да се код пацијената којима је извршена обимнија (радикална) једнострана или обострана дисекција врата јавило знатно повећање нелагодности и дисфункционалности у вези са функционисањем раменог појаса и у дужем временском периоду. То се одражавало и на њихове свакодневне животне активности у поређењу са пацијентима којима није урађена дисекција врата или је учињена само селективна дисекција врата (287), што потврђује и наше истраживање.

Пацијенти код којих је учињена радикална или обострана (радикална и селективна) дисекција врата пријавили су ниже скорове на скалама ADLs и IADLs и у дужем временском периоду, чак и више од 12 месеци од постављања дијагнозе у поређењу са пацијентима код којих није учињена ова хируршка процедура. Други аутори су потврдили да ово у великој мери представља решење за симптоме узроковане карциномом, као и нежељене ефекте лечења, али је могуће и да пацијенти прилагођавају очекивања навикавањем на последице лечења (14, 214). Пацијенти са хроничним обољењима или инвалидитетима често се физички и емотивно прилагоде стању у коме се налазе (288). Поред тога, ова повезаност може имати везе са ефектом преживљавања, тј. здравији пацијент временом преживљава карцином уз виши квалитет живота (14, 214, 288).

#### **8.2.4.3. Утицај хроничних болести (коморбидитета)**

Присуство коморбидитета код пацијената са дијагностикованим карциномом главе и врата је уобичајено како због етиологије саме болести тако и због чињенице да је КГВ доминанто болест старијих особа, најчешће дијагностикована између 5. и 7. деценије живота (289–297).

Податак да је чак 94.6% пацијената обухваћених нашим истраживањем имало једну или више хроничних болести и да су пацијенти са једним или више коморбидитета имали нижи скор на четири од шест скала QoL, говори у прилог у више студија потврђеној чињеници да присуство коморбидитета у великој мери негативно утиче на квалитет живота. То је код већине пацијената са КГВ битан прогностички фактор и предиктор преживљавања (14, 290, 295, 297, 298). Сем да је коморбидитет прогностички

фактор и предиктор преживљавања, други аутори су утврдили да одређени терапијски модалитети попут хемиотерапије, некада не могу бити примењени управо због присуства одређених коморбидитета. Из тог разлога се код таквих пацијената мора применити субоптимална терапија, што донекле може допринети скраћењу времена њиховог преживљавања (14, 297, 298).

Овом студијом је утврђено да је присуство хроничних болести важан предиктор квалитета живота који утиче на глобално, когнитивно и социјално функционисање и животну улогу коју испитаник има и да га треба посматрати као независну варијаблу у истраживањима QoL. До сличних закључака дошли су и Терел и ср. у својој студији, који су показали да коморбидитети условљавају декремент квалитета живота пре свега у физичком функционисању и потом у емоционалном и менталном функционисању, чинећи их другим по реду показатељем умањеног квалитета живота (14).

Преваленција коморбидитета међу КГВ пацијентима испитивана је у великом броју студија (299). Због етиологије карцинома главе и врата преваленција хроничних болести међу КГВ испитаницима је генерално висока када се пореди са преваленцијом коморбидитета у групама испитаника са другим типовима карцинома (300). У великој ретроспективној студији Боје и ср. најчешће хроничне болести испитаника су биле кардиоваскуларне болести (301), што је у сагласности са нашом студијом у којој се 81.3% испитаника изјаснило да болује од хипертензије и/или коронарне болести срца. Такође, у истој студији, утврђено је да је повећање старости испитаника у директној вези са повећањем броја хроничних болести, при чему је врхунац коморбидитета достигнут око 70. године живота (301). И ови подаци су готово идентичним нашим резултатима у којима је просек старости био 69.65 година, а две или више хроничних болести су управо пријавили старији испитаници.

Поред тога што су коморбидитети значајан предиктор QoL, утицај коморбидитета и животне доби испитаника у различитим студијама се показао значајним и у одабиру терапијског модалитета лечења пацијента оболелих од карцинома главе и врата (299). Присуство хроничних болести и старија животна доб имају директан утицај на одлуку о лечењу пацијената у свакодневной клиничкој пракси, у смислу да ли је одабран хируршки или не хируршки тип лечења и да ли је одабран један или мултимодални тип терапије (299). Иако то у нашој студији није мерено, Шофилд и сарадници су закључили да „хронолошка старост пацијента није поуздан показатељ физичке слабости и нужно не одражава биолошку старост пацијента и не може се користити као поуздан показатељ за одабир одговарајуће терапије за старије особе“ (302). У закључку системског прегледа литературе Боје и ср. јесте да коморбидитет утиче и на процес доношења одлуке о лечењу и квалитет живота, али је старосна (животна) доб пацијента била најважнији фактор за избор оптималног терапијског модалитета (299).

У нашој студији, клиничке карактеристике обољења и тока болести забележене из медицинске документације су између осталих и присуство хроничних болести, што је иначе уобичајенији начин прикупљања податка о коморбидитетима (303, 304). Али, подаци о коморбидитетима КГВ пацијената су истовремено прикупљени и на основу упитника. Иако није директно статистички мерено, поређењем прикупљених података о

хроничним болестима из медицинске документације и самопријављеним хроничним болестима дошли смо да закључка да су они готово идентични и да су пацијенти врло упознати са својим здравственим стањем као и терапијом коју користе. Тиме, наша студија указује на то да је утврђивање присуства коморбидитета код КГВ пацијената могуће и на основу упитника и ревизијом медицинске документације. За разлику од студије Терела и ср. (14), наша студија потврђује да су индекси коморбидитета и у упитнику и после ревизије медицинске документације готово подједнако осетљиви и валидни. Када је у питању дилема који индекс при процени хроничних болести код КГВ пацијената треба користити, спроведено је неколико упоредних студија и резултати су били различити и ниједан индекс се није показао супериорнијим у односу на други (299, 305).

#### **8.2.4.4. Утицај трахеотомије (присуства трахеостоме)**

Трахеотомија и пласирање трахеостоме код КГВ пацијената може се учинити као хитна процедура кад је пацијент у последичном стридору услед опструкције дисања, или се може учинити као елективна (изборна) планирана процедура пре хируршког лечења, у случајевима када ендотрахеална интубација није изводљива и када се очекује опструкција дисајних путева у постоперативном периоду (306). На тај начин, учињена елективна трахеотомија осигурава проходност дисајног пута током непосредног постоперативног периода у максилофацијалним онколошким операцијама (307). Међутим, трахеостома је повезана са значајним морбидитетом пацијената и пријављеним стопама компликација од 8% до 45% (308–310) као и смањеним квалитетом живота у различитим QoL доменима укључујући и говор, емотивно и социјално благостање (14, 142).

У нашем истраживању пацијенти којима је учињена трахеотомија пријавили су умањено физичко функционисање. Такође су имали лошије инструменталне активности дневног живота као и већи ОНП скор, чинећи тако трахеостому умереним предиктором квалитета живота КГВ испитаника. Према подацима студије Терела и ср. учињена трахеотомија и присуство трахеостоме имало је негативни утицај на QoL нарочито на говор, социјалне активности као и на рад и обављање других дневних активности, али је у далеко мањој мери утицало на физичку активност пацијената од присуства гастростоме (14), што потврђује и наша студија. Према резултатима другог истраживања 10% пацијената који су били подвргнути хемио и радиотерапији морало је да буде трахеотомисано и били су зависни од трахеостоме у просеку око 11 месеци, што је негативно утицало на квалитет живота и њихово физичко и социјално функционисање (311).

Поред тога, показано је да трахеотомисани пацијенти осим проблема са гутањем и говором, што потврђује и наша студија - већи ОНП скор, имају и поремећај сна, односно студија Фанг и ср. и Нелке и ср. показала је да пате од инсомније и да свест истраживача о томе расте (312, 313). Више фактора може допринети поремећајима спавања и лошијем квалитету сна што је и примећено у лонгитудиналној проспективној студији на 457 КГВ испитаника у којој су бол, ксеростомија, депресија и присуство трахеостомске тубе били значајни предиктори лошег квалитета спавања у периоду од годину дана после постављања дијагнозе (314). Недостатак сна смањује квалитет живота

пацијената оболелих од карцинома, изазива стрес и може отежати сам процес лечења (313). Пацијенти који болују од карцинома ларинкса и околних структура имају више проблема са дисањем од других испитаника, а трахеостома је такође још један важан чинилац овог проблема (315). Наша студија не може у потпуности потврдити ове чињенице из два разлога: 1. Мали проценат трахеотомисаних пацијената, 12.5% (односно 43 од укупно 345 испитаника), 2. Утицај трахеостоме на дисфункцију спавања није анализиран, али су управо трахеотомисани испитаници и пацијенти са гастростомом пријавили највише одговора за инсомнију и поремећај сна.

#### **8.2.4.5. Утицај локализације тумора и TNM стадијума болести**

Клиничке карактеристике које су се показале као значајни предиктори функционалног статуса КГВ испитаника јесу карактеристике тумора - локализација и стадијум (140, 141). Управо су се у нашој студији локализација и стадијум тумора показали као клинички предиктори квалитета живота у групи пацијената са орофарингеалним карциномом и карциномом ларинкса који су уједно имали и висок ОНП скор. Пошто место на коме се тумор налази условљава оперативни приступ, последице лечења са којима се пацијенти суочавају у постоперативном периоду могу бити различите и веома бројне (100).

Локализација места оперативног захвата може неповољно утицати на квалитет живота пацијената, а разлози за то нису само естетске природе, већ често доводи до отежаног жвакања, гутања и говора или чак у потпуности онемогућује говор (142–144). Тако се тотална ларингектомија доводи у везу са проблемима са говором и лошијим социјалним функционисањем (142). Бројна истраживања су показала да дисекција врата најчешће има за последицу присуство бола и отежано физичко функционисање, управо као и примена хемио и радиотерапије (14, 152). Ови видови терапије имају негативан ефекат на индекс телесне масе услед малнутриције, али и губитка мишићне масе, мада је већина истраживања показала да током времена праћења долази до постепеног побољшања општег здравственог стања пацијената и њиховог физичког функционисања (147, 148).

У нашем истраживању је утврђено да су код пацијената којима је учињена дисекција врата, као и код оних код којих је спроведена постоперативна радио и хемиотерапија, скорови на скалама ADLs и IADLs били значајно нижи него код пацијената са карциномом друге локализације и оних код којих је спроведено само хируршко лечење. Присуство тумора главе и врата раније је захтевало радикалну дисекцију врата како би се спречило ширење болести у околне лимфне нодусе (316). Такав оперативни захват имао је озбиљне, трајне последице попут денервације трапезастог мишића које су додатно негативно утицале на квалитет живота. Из тог разлога су развијени приступи селективне дисекције врата, када се уклањају само лимфни нодуси који би на основу локализације примарног тумора могли првенствено бити нападнути болешћу (287, 316, 317). На тај начин се донекле умањују нежељени ефекти операције и покушава да се у што већој мери очува функционалност вратне регије и раменог појаса (14, 287, 316, 317).



Следећи препоруке ових истраживања, сакупљени и анализирани подаци о типу дисекције врата у нашој студији су указали да су испитаници код којих је учињена радикална дисекција врата имали лошије скорове физичког функционисања нарочито у доменима активности дневног живота, у поређењу са испитаницима код којих је учињена селективна дисекција врата. Због малог броја учињених дисекција врата у овом истраживању, дисекција врата се није показала као независан предиктор QoL, па би будућа истраживања која ће се бавити општим здравственим стањем КГВ пацијената, требала да укључе дисекцију врата (уколико је то могуће и у довољном броју) као независну варијаблу квалитета живота.

Локализација и стадијум тумора несумњиво имају не само велики прогностички значај на ток болести већ и на функционисање пацијента (14, 154, 162). Истраживања су и показала да пацијенти са туморима орофаринкса, хипофаринкса и усне дупље због очуваности ларинкса имају мање проблема са говорном функцијом, а веће потешкоће са узимањем хране, за разлику од пацијената са тумором ларинкса који лакше гутају (14, 214, 318). Такође су резултати више студија показали да пацијенти са узнапредовалим стадијумом тумора (стадијум III и IV) имају далеко лошији квалитет живота у односу на пацијенте са стадијумом тумора I и II, како при самом постављању дијагнозе, тако и после годину дана праћења (251, 252, 319, 320), што потврђују и резултати наше студије.

Терапија КГВ одређена је локализацијом тумора и TNM стадијумом болести (12). Према томе, анализа T и N стадијума болести, независно од модалитета лечења, вероватно ће одразити не само ефекат ових фактора већ и ефекат морбидитета датог лечења (193). Због релативно ретке природе ових тумора, тешко је прикупити довољно велики скуп података који би омогућио потпуно независну мултиваријантну анализу ових фактора, што је ограничење и наше студије, а такође и искуство других истраживача (321).

Сем тога, мора се истаћи да су се локализација тумора и TNM стадијум болести у нашој студији показали као мало значајни предиктори QoL, пре свега са утицајем на когнитивно и физичко функционисање и на обављање активности дневног живота. Овакви резултати студије јесу у сагласности са претходно спроведеним истраживањима (14, 214), али би се у оквиру већег интервенцијског подухвата за процену квалитета живота (обједињавање свеукупне патологије свих локализација КГВ) требао очекивати и већи декремент QoL у већем броју скала (3), посматрано у оквирима ова два предиктора. Могући разлог за овакве резултате јесте велики број различитих локализација тумора и учињених различитих хируршких процедура, а у неједнаком броју код свих испитаника, чиме последично и поред статистичког покушаја хомогенизације узорка неминовно долази до његове дисперзије. Сходно томе, QoL декременти који би се могли очекивати у различитим локализацијама и стадијуму тумора пре могу бити повезани са терапијом и бројем терапијских модалитета него са местом и стадијумом тумора, што локализацију и стадијум тумора чини мање значајним предикторима квалитета живота у мултиваријантним анализама (14) каква је и наша студија.

#### 8.2.4.6. Утицај радио и хемиотерапије (РТ/ХТ)

Велики број пацијената са карциномом главе и врата у зависности од индикација, а после хируршког лечења, мора бити подвргнуто радио и/или хемиотерапији (12, 93). Ова два вида лечења иако неопходна не могу да прођу без нежељених ефеката који трају одређено, често не баш кратко време, а који негативно утичу на квалитет живота пацијената (145, 263, 322, 323).

Резултати наше спроведене студије су показали да су код пацијената подвргнутих РТ/ХТ, у првих 12 месеци од постављања дијагнозе присутни значајно изражени симптоми - мучнина и повраћање, губитак апетита, констипација/дијареја, с тим да су симптоми били израженији код пацијената код којих је протекло мање од месец дана од дијагнозе и почетка терапије. У све три групе, ови симптоми потом постају мање изражени после 12 месеци од постављања дијагнозе, али су и даље присутни и одржавају се у мањој мери на глобално и емоционално функционисање и на ОНПР скор. Претходно спроведена студија на испитаницима праћеним пет година од постављања дијагнозе и завршетка РТ/ХТ, указала је на сигнификантно смањење општег бола, бола у глави и врату и смањење осећаја да се пацијент „осећа болесно“, али су се као и у нашој студији, нежељени ефекти терапије и даље одражавали на глобални и емоционални QoL и то до пет година касније у поређењу са резултатима са почетка студије (322).

У нашем истраживању од изражених општих симптома као последица РТ/ХТ најзначајнији су били - губитак апетита (забележен код 41.2% испитаника), потешкоће са отварањем уста (63.4% испитаника), потешкоће са гутањем (41.6% испитаника), сува уста (20.6%), констипација (присутна код 9.9% испитаника) и дијареја (2.3% испитаника). Губитак телесне тежине током лечења пријавило је 58.6% испитаника. Нижи скор глобалног квалитета живота имали су пацијенти који су пријавили губитак телесне тежине, који су имали проблема са дијарејом/констипацијом и потешкоће са отварањем уста. Такође, нижи скор физичког функционисања имали су испитаници са израженим проблемима са отварањем уста и сувим устима као и испитаници који су пријавили потешкоће са мучнином и повраћањем и констипацијом/дијарејом. До сличних резултата претходно су дошли и Бансал и ср. који су утврдили корелацију између погоршања физичке функције испитаника и повећања симптома бол, умор и губитак апетита (263). Бланко и ср. утврдили су да што су израженији симптоми бол, умор и губитак тежине то је и пад на функционалној скали испитаника већи уз смањење физичког, емоционалног, социјалног и „Role“ функционисања (145). До сличних резултата дошла је и наша студија, у којој је смањено емоционално функционисање забележено код пацијената са израженим симптомима губитка телесне тежине и констипације/дијареје, док је смањено социјално функционисање забележено код пацијената са израженим потешкоћама у отварању уста и сувим устима, са израженом мучнином и повраћањем као и дијарејом.

Утврђено је и да су пацијенти са орофарингеалним и карциномом ларинкса имали више изражене симптоме мучнине и повраћања, губитка апетита и констипације, али су имали и значајније потешкоће са чулима (укуса и мириса), отварањем уста, сувим устима и лепљивом пљувачком и губитком телесне тежине у односу на испитанике са карциномом друге локализације и у дужем временском периоду (и после 12 месеци од

постављања дијагнозе). Овакве резултате наше студије потврђује и рад Абел и ср. који наводи да су испитаници и пет година после завршене РТ и даље пријављивали проблеме и то у погоршању, а са чулима укуса и мириса, проблеме са сувим устима, отварањем уста и зубима, иако је дошло до знатног све општег побољшања квалитета живота током времена после завршене терапије (322). Ови индуковани нежељени ефекти и последице РТ и ХТ могу негативно утицати на квалитет живота појединца, што би се у будућности могло искористити за помоћ у клиничкој процени и дефинисању приступа лечењу. У том контексту, интерес за QoL ових пацијената директно је повезан са њиховом свакодневном негом у Домовима здравља (147).

Значајно смањење квалитета живота са којим се пацијенти са КГВ суочавају током лечења хемио и радиотерапијом је реалност за коју постоје бројне потврде (3, 14, 106–108, 110, 140, 147). Најчешће је забележено погоршање у физичком функционисању пацијената праћеним болом, умором, губитком апетита, потешкоћама са отварањем уста, отежаним гутањем, променама у чулу укуса и мириса, сувоћом уста, отежаним жвакањем хране, мучнином, губитком тежине и дијарејом/констипацијом (14, 145, 147, 263, 322, 323). Веома често код пацијената са КГВ долази до невољног губитка телесне тежине упркос напорима да се обезбеди адекватна исхрана, а обично се тај губитак тежине односи на мишићну масу (149, 150, 152). То са собом носи додатне последице у виду отежаног кретања и општег пада физичке активности, што не само да утиче на квалитет живота, већ генерално погоршава прогнозу пацијента (152).

Према резултатима студије Идса и ср. две трећине пацијената обухваћених њиховим истраживањем изгубило је више од 10% телесне тежине током лечења, а већина њих је тежину губила и три месеца после завршетка терапије што је било праћено и отежаним физичким функционисањем (153). Код одређеног броја пацијената постоји ризик од повећане токсичности настале услед примене ових видова терапије, што је често праћено јаким боловима и доводи до прекида терапије, чиме се компромитује процес лечења (263).

Истраживање Конора и ср. показало је да је код 89% пацијената након радиотерапије дошло до губитка телесне тежине. Такође је значајно била редукована секреција пљувачке, изражено отежано гутање и смањен апетит, а већина тих последица радиотерапије је била присутна више месеци после њеног завршетка, као и осећај лошег физичког функционисања (324). Према MASCC/ESMO водичима радио и хемиотерапије, КГВ има еметички потенцијал са ризиком за емезу од 30% до 60%, те је сасвим могуће да радијациони онколози потцењују овај проблем и не разговарају са пацијентима о њему (325, 326). Такву праксу би требало променити, јер је позната чињеница да је превенција најефикаснији начин третирања мучнине и повраћања изазваних лечењем малигнитета (327).

#### **8.2.4.7. Утицај бола и коришћење лекова за болове и суплемената**

У нашем истраживању бол у глави и врату се показао као значајна предикторска варијабла и то пре свега код пацијената са карциномом ларинкса и орофарингеалним карциномима. Може се рећи да је у овом случају бол у глави и врату предиктор локализације тумора, пошто су ове две групе пацијената имале значајно више скорове

на скалама и укупног QoL и модула H&N-35. Такође су ове две групе пацијената на скалама модула H&N-35: Лекови против болова и Суплементи, имале значајно више скорове него пацијенти са туморима друге локализације. Према добијеним резултатима у нашем истраживању на скали општих симптома QoL висок ниво бола током лечења пријавило је 4.3% пацијената, а низак ниво њих 95.7%. Њих 38.8% се изјаснило за присуство високог нивоа бола у глави и врату, а 61.2% за низак ниво. У процесу лечења 83.2% пацијената из наше студије је користило лекове против болова, док их 16.8% није користило. Чак 47.8% испитаника је користило различите суплементе, док се њих 52.2% изјаснило да их није употребљавало.

Присуство бола се јавља код великог броја пацијената са КГВ. Литературни подаци говоре да се чак половина ових пацијената жали на бол још пре започетог лечења, да би тај проценат према неким истраживањима порастао до 81% током лечења, док се пред крај лечења бележи пад на око 70%, а шест и више месеци од завршетка лечења до 30% пацијената још увек пријављује присуство бола (147, 328). Показано је и да већина проблема са исхраном која настаје као последица радиотерапије може добрим делом бити последица присуства бола (324). Тај бол може бити окупиран на више начина у зависности од његовог интензитета, тако да се за третирање бола код пацијената са карциномима главе и врата примењује шира палета медикамената, од нестероидних антиинфламаторних лекова, преко кортикостероида до опиоида (329).

Када је у питању употреба суплемената како би се спречили или бар ублажили ефекти антинеопластичних третмана пацијентима се пре свега дају проверени препарати са потврђеним ефектом, какав је на пример глутамин који се користи у превенцији настанка оралног мукозитиса (330, 331). Глутамин је есенцијална аминокиселина која је такође супстрат за синтезу глутатиона, а показује и нека антиоксидативна својства (330, 331).

Примена природних препарата у спречавању или умањивању негативних ефеката лечења КГВ све више расте, пре свега због њихове релативне безбедности, мале токсичности и широке прихваћености као дијететских суплемената. Тако су све чешће у употреби природни препарати попут витамина А, куркумина, изотиоцијаната, зеленог чаја, лутеина, ликопена, ресвератола и других (200, 332–335). Молекуларни механизми њиховог деловања се разликују, а биоискористљивост је често релативно ниска (200). Многе медицинске компоненте пореклом из биљака су све више предмет бројних истраживања због њихових наводних антиканцерогених својстава, а неке студије су већ показале корисност примене одређених природних компоненти у онкологији (200).

### **8.3. Психометријске одлике упитника ОНП - 14 код пацијената лечених од КГВ**

Упитник ОНП - 14 је развијен као скраћена верзија ОНП - 49 упитника (336). Оригинална верзија упитника се састоји од 49 питања, али се углавном користи скраћена верзија од 14 питања, креирана 1997. године (175) и потом модификована 2002. године, (336). Упитник ОНП-14 је кратки инструмент који репрезентује пацијентово функционално ограничење, телесну бол, психолошку нелагодност, физичку, психичку и социјалну инвалидност и свеукупни хендикеп у вези са поремећајима стања оралног здравља (176). Доступне психометријске студије показале су да његових 14 питања

најбоље репрезентује или један основни фактор (180) или модел од три повезана фактора (180, 187) или модел од седам корелирајућих фактора (176, 179–181) оралног здравља.

Резултати наше факторске анализе показују да свих 14 питања упитника објашњавају значајан удео варијансе у оралном здрављу као једнофакторски модел. Резултати конфирматорне факторске анализе показали су да модел од три и седам корелирајућих фактора има минимално веће индексе уклапања у односу на модел са једним фактором. Поред тога, добра интерна конзистентност укупног скорa свих 14 ставки је нађена, што се слаже са претходним студијама (176, 179–189) и указује на сличне ко-варијансе између ставки ОНIP-а и високу хомогеност када се користи као сумирани скор. Дакле, заједно наши подаци за факторску анализу и унутрашњу конзистентност указују да је ОНIP - 14 упитник за пацијенте са КГВ најбоље користити као једнодимензионални инструмент, што потврђују и претходне студије (180, 184).

Даље анализе су показале да ОНIP - 14 упитник има одговарајуће остале аспекте конструкционе валидности, пре свега валидност познатих група и задовољавајућу конвергентну/дискриминативну валидност мерења, што је у складу са претходним налазима из студија са другим популацијама (179, 184, 185, 187). На основу резултата Т-теста и ANOVA анализе, оцене ОНIP - 14 упитника су биле повезане са очекиваним нивоима компромитованог оралног здравља услед стања усне дупље или предузетих терапијских поступака, на такав начин да је ОНIP - 14 скор већи што је стање оралног здравља лошије и обрнуто.

Поред тога, ОНIP - 14 је у корелацији средњег до високог степена са функционалним скалама упитника QLQ-C30 и његовим теоријски сличним скалама симптома и скалама Модула Н&N-35, што указује да што је нижи степен функционисања и што су симптоми израженији то је и већи скор (резултат) ОНIP - 14 (тј. задовољавајућа конвергентна/дискриминативна валидност мерења упитника.). Ниске корелације ОНIP - 14 са скалама диспнеја, констипација/дијареја, лекови за ублажавање болова, суплементи, ПЕГ и повећање телесне тежине доприносе ваљаности дискриминативне валидности.

Међутим, од посебне важности су корелације са скалама Модула Н&N-35 и то: бол, гутање, проблеми са чулима, проблеми са говором, проблеми са обедовањем у друштву, проблеми са социјалним контактима, отварање уста, сува уста и лепљива пљувачка. Ове корелације су биле високе што указује на преклапање мерне конструкције ОНIP - 14 са мерним аспектима ових скала. С тим у вези, употреба ОНIP - 14 могла би да замени Модул Н&N-35, бар у поменутих скалама код пацијената са КГВ, посебно када је реч о мерењу оралног здравља или оралног квалитета живота као једног општег показатеља.

#### **8.4. Дугорочни и касни нежељени ефекти проузроковани комбиновањем терапијских модела**

Терапија карцинома главе и врата, зависно од TNM стадијума болести, било да је заснована на хируршком захвату или на радио и хемиотерапији има за резултат тренутни пад квалитета живота повезаног са здрављем, што је стање које се не мења месецима (3).

Међутим, за већину пацијената, квалитет живота повезан са здрављем постепено се враћа у стање пре операције у року од годину дана (3, 14).

Друге студије, укључујући и ову, спроведене на КГВ испитаницима леченим мултимодалном терапијом, утврдиле су да истовремено хируршко лечење и РТ/ХТ могу изазвати бројне нежељене ефекте (симптоме) који могу бити врло ограничавајући по пацијенте, пре свега посматрано у функционалном статусу (140, 141, 151).

Мело Флихо и ср. наводе да су секреција из ПЕГ-а, промене у физичком изгледу, промене у говору, немогућност жвакања и гутања и отежаног дисања веома ограничавајуће за свакодневно функционисање пацијената са карциномом главе и врата. Надаље, аутори указују да су дуготрајан замор и исцрпљеност, бол, кашаљ праћен секрецијом из трахеостоме, промене осећаја укуса и мириса, стрес, депресија и потешкоће у прихватању сопственог физичког изгледа, чиниоци који играју важну улогу у пацијентовом губитку самопоуздања и воде ка друштвеном дистанцирању. Ове и друге компликације као што су орални мукозитис, сува уста, лепљива пљувачка, мучнина и повраћање, губитак телесне тежине, смањен либидо и др., аутори истичу да могу негативно да утичу на пацијентов квалитет живота (147).

Упркос враћању општег квалитета живота на ниво пре операције у року од дванаест месеци, Мрфи и ср. су утврдили да већина студија процене биопсихосоцијалних секвела КГВ и одговарајуће терапије, указује на перзистентне проблеме са контролом симптома и функционисањем специфичним за карцином главе и врата и терапију. Овакво запажање аутора, намеће питање зашто пацијенти који имају проблем да контролишу симптоме и имају функционалне сметње, не пријављују да им је опао квалитет живота (3). Даље, аутори у свом критичком осврту на бројне упитнике и подскеале унутар упитника истичу њихов уопштен и широк карактер. Аутори наводе да је могући разлог томе чињеница да проблеми специфични за КГВ можда нису довољно изражени или су сувише специфични да би утицали на опште функционисање. Додатно сматрају да други потенцијални одговор лежи у прилагођавању и превладавању испитаника, тј. пацијенти се могу адаптирати на промене свог здравственог стања (3).

Бритвелт је указао на то да „под утицајем неког значајног животног догађаја, као што је обољење опасно по живот, долази до истовремене промене личних стандарда на основу којег пацијент доноси своја мишљења“ (337). Према томе, аутор истиче да не треба преурањено закључити да није потребно обратити пажњу на функционалне и симптоматске проблеме под претпоставком да ће пацијент научити да се носи са својим ограничењима (337). Проблеми у вези са контролом симптома могу имати озбиљне дуготрајне психолошке последице, без обзира на то да ли утичу на квалитет живота пацијента. На пример, код пацијента са сувим устима и отежаним гутањем, који су довели до промене уноса хране, квалитет живота може да не буде снижен, али измењена исхрана може проузроковати озбиљне дугорочне здравствене проблеме (3).

Већина истраживања у области КГВ, фокусирана је на унапређење терапијске ефикасности што има за циљ смањење дугорочних и касних симптома терапије (17). Под дугорочним нежељеним ефектима лечења подразумевају се симптоми који настају за време примене терапије, али остају и после њеног завршетка, док се касни нежељени ефекти развијају и постају изражени годинама после завршене терапије (18, 19). Иако

поједини проблеми повезани са карциномом, као што су когнитивне или социјалне потешкоће временом слабе, одређени нежељени ефекти терапије попут замора, инсомније и болова перзистирају, а код неких преживелих физички и психички симптоми остају изражени и до десет година после лечења (3, 9, 20, 164).

Узимајући у обзир горе наведено да на појаву и препознавање нежељених симптома у фази током и после терапије утиче време које је прошло од постављања дијагнозе, учињена је идентификација најизраженијих перзистирајућих симптома.

Идентификовани најизраженији симптоми терапије су, у зависности од времена протеклог од дијагнозе и спроведеног терапијског модалитета, подељени у две групе: дугорочни нежељени ефекти терапије (I и II група пацијената; време протекло од дијагнозе мање од 1 месеца и од 1 месеца до 12 месеци) и касни нежељени ефекти терапије (III група пацијената; време протекло од дијагнозе дуже од 12 месеци). У групи касних нежељених симптома терапије најдужи забележен временски период од момента постављања дијагнозе до перзистирајућих симптома, био је пет година.

Важно је нагласити, да и поред тога што су идентификовани најизраженији нежељени ефекти терапије у све три групе пацијената, не значи да остали дугорочни и касни нежељени ефекти нису присутни. Остали симптоми су и даље присутни, само у нижем проценту, што потврђује претходно установљену чињеницу да ефекти терапије током времена заиста слабе, али да и даље код одређеног броја пацијената у одређеном проценту перзистирају (3, 9, 20, 164). Тиме се и наглашава потреба за индивидуалним приступом сваком пацијенту унутар мултидисциплинарног тима, ради благовременог уочавања свих нежељених ефеката терапије и незадовољених потреба у вези са негом таквих пацијената. Идентификацијом нежељених ефеката терапије, стичу се услови и креирања садржаја будућег SNAP алата (160, 161).

За ефикасно управљање болешћу, неопходно је да пацијент научи да препозна и пријави проблеме, јер се једино на тај начин може доћи до кључних информација којима се здравствени радници и пацијенти руководе приликом одлучивања о терапији (20, 165, 168). Да би се ово постигло, потребно је препознати физичке, психолошке и социјалне изазове са којима се суочавају преживели КГВ пацијенти, користећи извештаје самопроцене пацијената - PROs у клиничкој пракси (166, 167).

Проблем препознавања и пријављивања нежељених ефеката лечења најчешће настаје услед предугих мерења која обављају сами испитаници, а која за многе од њих могу бити несавладива. Наиме, пацијенти на терапији за КГВ често су уморни, лошег општег здравственог стања, имају вишеструке медицинске проблеме и трпе прекомеран терапијски терет, те се стога приликом евалуације терапијског исхода мора узети у обзир сама оптерећеност учесника (3). Инструменти евалуације симптома, треба да буду једноставни за примену, лако разумљиви и лаки за скоровање и у исто време да пруже информације које би лекарима и другим здравственим радницима помогле у процесу лечења пацијената (3, 9, 20, 21, 118, 161, 165, 166, 338–341).

Прикупљени подаци могу пружити информације на основу којих би се креирао алат за планирање процена потреба преживелих од карцинома (20, 118, 160, 161, 166, 167), из разлога што је квалитет живота повезан са здрављем, фактор који се мери у

односу на оптерећење лечењем и токсичношћу терапијом (166, 342). Тиме се изражава свака корист током преживљавања између третмана, чиме су HRQoL и алати за планирање процена потреба преживелих, покретачи за развој стратегија, односно покретачи промена за унапређење здравствене неге и заштите пацијената (166).

Из тих разлога, последњих пет година, пре свега у Великој Британији, Северној Америци и Аустралији, развили су се алати за планирање процена потреба преживелих од КГВ и њихових неговатеља, што је био и један од циљева ове студије. У развоју смерница (алата) клиничке праксе за негу преживелих од карцинома главе и врата учествују мултидисциплинарне експертске групе (9). То су експертске групе из области примарне здравствене заштите, стоматологије, хируршке онкологије, медицинске онкологије, радијационе онкологије, клиничке патологије, патологије говора (логопеди), физикалне медицине и рехабилитације и здравствене неге (9).

Узимајући у обзир да је креирани SNAP алат (водич) прилог докторске дисертације и резултат рада мањег броја истраживача, предложене смернице здравствене заштите и неге преживелих од карцинома главе и врата представљају скроман покушај доприноса побољшању квалитета живота КГВ пацијената.

Предложени SNAP алат је саставни део ове докторске дисертације и налази се у прилогу дисертације, као Прилог А.



## VI ZAKЉUČAK

Процена утицаја демографских, социо-економских и бихејвиоралних фактора ризика те клиничких карактеристика обољења и терапијских модалитета на исход лечења карцинома главе и врата пружа могућност сагледавања сопствене перцепције здравља испитаника са карциномом главе и врата, а у циљу унапређења квалитета живота и здравствене заштите КГВ пацијената.

Научно истраживачки допринос ове дисертације има увођење и валидација адекватних упитника у студију, који су пружили могућност да се процене све три димензије здравља и квалитет живота пацијента са карциномом главе и врата различитих локализација, лечених комбинацијом терапијских модалитета, све заједно, као део већег интервенцијског подухвата за усмеравање пацијената и лекара кроз процес лечења и преживљавања.

Предложени „SNAP“ алат има практичан значај за побољшање квалитета живота пацијената преживелих од карцинома главе и врата у Србији, са могућношћу његове даље надоградње у смислу пружања јасних смерница о транзицији пацијената са терцијерног нивоа у примарну здравствену заштиту, имплементације у клиничку праксу и здравствене неге и заштите у складу са потребама пацијената у наредном периоду.

**Постављени циљеви истраживања су реализовани и доказане постављене хипотезе. У складу са тим, закључци ове студије су следећи:**

1. Пацијенти са орофарингеалним карциномима и карциномом ларинкса и пацијенти у III и IV стадијуму болести, који су лечени мултимодалном терапијом (хируршка и радиотерапија, хируршка и хемиотерапија и/или хируршка и радио и хемиотерапија), имају значајно лошију самопроцену димензија здравља и квалитета живота у односу на пацијенте са карциномима друге локализације.
  - Код ове две групе испитаника утврђен је низак ниво глобалног, физичког, емоционалног и социјалног функционисања, низак ниво инструменталних активности дневног живота и висок ниво ОНПР скорa. Такође, когнитивно функционисање и животна улога испитаника су значајно нижи код пацијената са орофарингеалним карциномима у односу на пацијенте са карциномом ларинкса.
  - Веома утицајни предиктори домена квалитета живота ове две групе пацијената су: *општи симптоми* - осећај умора, изражена мучнина и повраћање, инсомнија, губитак апетита и констипација и *специфични симптоми* - бол у глави и врату, губитак на тежини, потешкоће са чулима укуса и мириса, проблеми са отварањем уста и потешкоће са говором, сувим устима и лепљивом пљувачком.
  - Присуство гастростоме, утисак да се осећају болесно, проблеми социјалног контакта и потешкоће везане за оброк у друштву, сексуални проблеми, депресија и употреба лекова против болова и суплемената су такође изражени специфични симптоми код ових група испитаника.
  - Финансијске потешкоће проузроковане болешћу, терапијом и умањеном радном способношћу представљају значајан предиктор за већину аспеката свакодневног функционисања, нарочито пацијената са орофарингеалним карциномима.

2. Студијом је идентификовано 19 различитих предиктора квалитета живота КГВ пацијената, који су класификовани у пет група: демографски, социо-економски, бихејвиорални, психофизички и клинички и терапијски предиктори. Ови предиктори су имали значајан, умерен и низак утицај на квалитет живота пацијената са карциномом главе и врата.
  - Демографски предиктори квалитета живота КГВ пацијената су: старосна доб (старија животна доб) и брачни статус (самци), који су значајно и умерено утицали на квалитет живота.
  - Социо-економски предиктори од значаја су: ниво образовања (низак ниво образовања - основна и/или средња школа) са значајним и запослење/финансијске потешкоће са ниским утицајем на квалитет живота.
  - Бихејвиорални предиктори који значајно утичу на аспекте здравља и QoL су социјални контакт и ниво социјалне подршке и пушење које умерено утиче на квалитет живота.
  - Психофизички предиктори - депресија и осећај умора значајно утичу на квалитет живота КГВ испитаника, док су сексуални проблеми умерени параметри од значаја.
  - Клинички и терапијски предиктори од значаја у опадајућем низу према степену утицаја су: присуство гастростоме, придружене хроничне болести (коморбидитети), употреба лекова против болова и суплемената, време протекло од дијагнозе, трахеостома, нежељени ефекти постоперативне РТ/ХТ, TNM стадијум болести, локализација карцинома (ларинкс и орофарингеални карциноми) и учињена хируршка процедура (мутилантне операције).
3. Упитник ОНП-14 има адекватан ниво поузданости, интерне конзистентности и валидности мерења утицаја стања оралног здравља на квалитет живота пацијената лечених од карцинома главе и врата.
  - Инструмент ОНП-14 је једнодимензионални упитник оралног здравља са добрим психометријским особинама код пацијената са карциномом главе и врата. Одликују га добра интерна конзистентност, висок Кронбахов коефицијент и висока вредност кориговане корелације са укупним скором упитника.
    - Студија је потврдила и да ОНП - 14 упитник има одговарајуће аспекте конструкционе валидности (валидност познатих група) и задовољавајућу конвергентну и дискриминативну валидност мерења.
    - Оцене упитника су повезане са очекиваним нивоима нарушеног оралног здравља.
    - Упитник ОНП-14 је у корелацији средњег до високог степена са функционалним скалама и скалама симптома EORTC QLQ-C30 упитника и скалама EORTC H&N-35 упитника.
4. Студија је установила перзистентне дугорочне и касне нежељене ефекте (симптоме) узроковане комбиновањем терапијских модела, на основу којих је креиран „SNAP“ алат.

- Идентификовани најизраженији дугорочни нежељени ефекти терапије су: умор, несаница, губитак апетита и телесне тежине, отежано отварање уста и гутање, лепљива пљувачка, парозмија, дисгеузија, бол у глави и врату, употреба лекова против болова, сексуални проблеми, депресија, финансијске потешкоће, проблеми везани за социјални контакт и оброк у друштву и утисак да се испитаник „осећа болесно“,

- Идентификовани најизраженији касни нежељени ефекти терапије су: бол у глави и врату, коришћење лекова против болова и суплемената, проблеми са отварањем уста и сувим устима и лепљивом пљувачком, сексуални проблеми и проблеми у вези са социјалним контактом и obroком у друштву.

- Најдужи забележен временски период од момента постављања дијагнозе до присутних перзистирајућих симптома, био је пет година.

## **VII ПРИМЕНЉИВОСТ РЕЗУЛТАТА СТУДИЈЕ У ЈАВНОМ ЗДРАВЉУ**

Карцином главе и врата због утицаја на структуре које захвата и начина лечења је веома специфичан ентитет у онколошкој пракси и клиничком окружењу. Наиме, спроведена студија указује на то да сваки оперативни захват на глави и врату има за последицу низ пратећих манифестација, а ту се такође могу убројати и нежељени ефекти даље примењених терапија које могу утицати у мањој или већој мери на ток опоравка пацијената, али се њихов интензитет смањује са дужином протеклог времена. Пацијенти пролазе кроз низ различитих непријатних искустава, почевши од осећаја страха и панике непосредно после оперативног захвата, а затим се суочавају са великим физичким променама које представљају огроман животни изазов. Многи пацијенти се осећају погођени тиме што су готово у тренутку прешли у стање физичке зависности од других. Проблеми са успостављањем говорне функције, функције гутања, присуство гастростоме, терапије које следе и неизбежне последице које за собом доносе, доводе до осећаја губитка некадашњег личног и социјалног идентитета јер им се чини да све предуго траје и да неће доћи до побољшања.

Према искуствима пацијената, чини се да никада не могу бити довољно припремљени за суочавање са последицама лечења карцинома главе и врата. Треба имати у виду да су искуства пацијената крајње индивидуална, те се не може говорити о униформном обрасцу опоравка, већ о низу проблема и непријатних животних искустава са којима се ови пацијенти у мањој или већој мери суочавају. У терапијској ери у којој се нагласак ставља пре свега на дужину преживљавања, требало би више обратити пажњу на психосоцијалне и физичке изазове кроз које ови пацијенти пролазе, јер то може бити један од кључних елемената за побољшање њиховог квалитета живота и њихов свеукупни опоравак.

Прикупљени подаци су значајни пружаоцима здравствене заштите, како би се информације о потребама пацијената користиле за унапређење процедура лечења и креирање јавно здравствених програма. Ти програми даље могу бити усмерени и ка оболелој популацији и ка општој популацији са утврђеним здравствено ризичним понашањем. На тај начин се може допринети у превенцији ризика и спровођењу ефикаснијих мера здравственог васпитања.

Резултати ове студије упућују на следеће:

- рана идентификација највунерабилнијих категорија пацијената може указати на критичну димензију погоршања квалитета живота и свеукупног функционисања КГВ болесника, чиме се може обезбедити ефикаснија сарадња на свим нивоима здравствене заштите као и мултидисциплинарни приступ сваком пацијенту,
- неопходно укључивање социјалног радника у процес лечења као и већа социјална подршка и материјална издавања за најугроженије категорије пацијената са карциномом главе и врата,
- потребу за здравственом едукацијом породице као и најближег окружења оболелих,

- важност да онколози који лече пацијенте са КГВ обратe посебну пажњу на њихово емоционално здравље како би препознали симптоме депресије и поставили правовремену и тачну дијагнозу. На овај начин би се унапредио период опоравка пацијената и указало би се на значај психосоцијалне подршке и на потребу укључивања психолога и/или психијатра током лечења као и одређени период после завршене терапије,

- важност евалуације користи физичких активности, метода за побољшање нутритивног уноса и спречавања губитка телесне тежине, како би се проценила улога и потреба физичке активности у КГВ групи пацијената и спровело планирање програма за побољшање физичке димензије здравља,

- анализом клиничких и терапијских предиктора квалитета живота могу се планирати ефикаснији програми лечења, адекватна контрола компликација болести и контрола нежељених ефеката (симптома) терапије,

- сагледавањем тегоба у усној дупљи и бележењем утицаја оралног здравља на квалитет живота истиче се неопходност стоматолога у савременој онколошкој пракси и унапређење стоматолошке здравствене заштите, а спроведена студија генерализује употребу ОНIP - 14 инструмента и отвара простор за његову даљу примену код КГВ пацијената у истраживачким и клиничким испитивањима,

- креирање „SNAP“ алата уз предложене препоруке здравствене заштите и неге пацијената са карциномом главе и врата, отвара нове могућности за проширење SNAP алата, фокусирајући се на улогу коју имају лекари из примарне здравствене заштите, лекари у саставу онколошког тима и неговатељи који брину о преживелима, координацију неге и промоцију здравља и подстицаја развоја алата у будућности. Тиме се у другој фази може проценити његова применљивост, прихватљивост и изводљивост у клиничкој пракси код нас.

## VIII ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврић М. Тумори максилофацијалне регије. У: Гаврић М, уредник. Максилофацијална хирургија. Друго издање. Београд: Драганић; 2001. р. 305-97.
2. Атанацковић М, Бацетић Д, Јовановић Баста Ј, Јанева Бегих А, Боричић И, Брашанац Д и др. Патологија. Пето издање. Атанацковић М, уредник. Београд: Планета принт; 2015.
3. Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62(3):251-67.
4. Латиновић М. Конвенционални, конформални и фузиони модалитет планирања радиотерапије планоцелуларног карцинома главе и врата [докторска дисертација]. Нови Сад: Медицински факултет. Универзитет у Новом Саду; 2018.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt E):1-538.
6. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-301.
7. Deng Z, Uehara T, Maeda H, Hasegawa M, Matayoshi S, Kiyuna A, et al. Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Infections and Genotype Distribution in Head and Neck Cancers. *PLoS One*. 2014;9(11):e113702.
8. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2014;33(12):581-90.
9. Cohen EEW, LaMonte SJ, Erb NL, Beckaman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(3):203-39.
10. Chung CH, Bagheri A, D'Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol*. 2014;50(5):364-9.
11. Perdomo S, Roa GM, Brennan P, Forman D, Sieera MS. Etiology of head and neck cancer (C01-14, C32) in Central and South America. In: *Cancer in Central and South America*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2016 [Accessed 2020 March 28]. Available from: [http://www-dep.iarc.fr/CSU\\_resources.htm](http://www-dep.iarc.fr/CSU_resources.htm).
12. National Comprehensive Cancer Network practice guidelines in oncology: Head and Neck cancers V.1.2020. [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 28]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
13. Shah JP, Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Rev Medica Clinica Las Condes*. 2018;29(4):397-404.
14. Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chepeha DB, Prince ME, et al. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(4):401-8.
15. Virag M, Aljinović Ratković N, Uglešić V, Macan D, Orihovac Ž, Knežević P, i dr. Kako poboljšati kvalitetu života bolesnika sa rakom glave i vrata. 2016 [Accessed 2020 March

- 28]. Available from: [http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/K-MFK/Kvaliteta\\_zivota\\_bolesnika\\_s\\_rakom\\_glave\\_i\\_vrata.pdf](http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/K-MFK/Kvaliteta_zivota_bolesnika_s_rakom_glave_i_vrata.pdf)
16. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2014;50(6):565-74.
  17. Taibi R, Lleshi A, Barzan L, Fiorica F, Leghissa M, Vaccher E, et al. Head and neck cancer survivors patients and late effects related to oncologic treatment: Update of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(10):1473-81.
  18. Gegechkori N, Haines L, Lin JJ. Long term and Latent side effects of specific cancer types. *Med Clin North Am.* 2017;101(6):1053-73.
  19. Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. Late complications and long-term quality of life for survivors (>5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck.* 2013;35(6):819-25.
  20. Wiley G, Jiao M, Piper A, Nolte L, Jefford M. Needs assessment for cancer survivors: Toolkit. Australian Cancer Survivorship Center, Peter MacCallum Cancer Center, Melbourne. 2016 [Accessed 2020 March 28]. Available from: [https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/ACSC\\_Needs\\_assessment\\_Toolkit\\_Jan\\_2016.pdf](https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/ACSC_Needs_assessment_Toolkit_Jan_2016.pdf)
  21. Kinnane NA, Piper A, Wiley G, Nolte L, Evans J, Jefford M. Transforming Cancer Survivorship Care: An Australian Experience. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017;4(2):91-4.
  22. Jacobson M. The experience of head and neck cancer survivorship (including laryngectomy): An integrated biopsychosocial model. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2018;12(1):65-73.
  23. Dwivedi C.R, Chisholm E, Kanwar N, Komorowski A, Kazi R. Epidemiology, aetiology and natural history of head and neck cancer. In: Staffieri A, Sebastian P, Kapre M, Varghese T.B, Kazi R, editors. *Essentials of Head and Neck Cancer.* Delhi, India: Byword Books Private Limited; 2012. p. 1-18.
  24. Forman D, Ferlay J. The global and regional burden of cancer. In: Stewart W.B, Wild P.C, editors. *World Cancer Report 2014.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 16-53.
  25. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
  26. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ . Одабрани здравствени показатељи за 2014. годину. [Internet]. [Cited 2016 September 28]. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Odabrani%20pokazatelji%202014.pdf>
  27. Đukić V, Janošević LB, Dimitrijević M, Damjanović SS, Peško P, Dotlić J. Genetic markers for head and neck cancer: Current state of art and perspectives. *Jugosl Med Biohemija.* 2003;22(4):273-82.
  28. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):340-50.
  29. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). The

- Changing Cigarette [Internet]. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [Cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53013/>
30. Patel BP, Rawal UM, Shah PM, Prajapati JA, Rawal RM, Dave TK, et al. Study of tobacco habits and alterations in enzymatic antioxidant system in oral cancer. *Oncology*. 2005;68(4-6):511-9.
  31. Stojnev S, Golubović M, Babović P. TP53 gene mutations: From guardian of the genome to oncogene. *Acta Medica Median*. 2010;49(1):59-63.
  32. Najman S. Mutacije gena TP53 u karcinogenezi. *Acta Fac Medicae Naissensis*. 2002;19:19-22.
  33. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol*. 1997;33(5):302-12.
  34. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol-and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer*. 2000;87(1):122-8.
  35. Lee Y-CA, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang Z-F, Muscat J, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(8):1974-81.
  36. Chaffee BW. Electronic Cigarettes: Trends, Health Effects and Advising Patients Amid Uncertainty. *J Calif Dent Assoc*. 2019;47(2):85-92.
  37. Nguyen H, Kitzmiller JP, Nguyen KT, Nguyen CD, Bui TC. Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes. *Otolaryngol (Sunnyvale)*. 2017;7(2):304.
  38. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):292-3.
  39. Kleinjans JC, Moonen EJ, Dallinga JW, Albering HJ, van den Bogaard AE, van Schooten FJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons in whiskies. *Lancet Lond Engl*. 1996;348(9043):1731.
  40. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health*. 2006;29(3):193-8.
  41. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):38-47.
  42. Laronde DM, Hislop TG, Elwood JM, Rosin MP. Oral Cancer: Just the Facts. *J Can Dent Assoc*. 2008;74(3):269-72.
  43. Madani AH, Dikshit M, Bhaduri D, Aghamolaei T, Moosavy SH, Azarpaykan A. Interaction of alcohol use and specific types of smoking on the development of oral cancer. *Int J High Risk Behav Addict*. 2014;3(1):e12120.
  44. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol*. 2015;51(8):727-30.



45. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2005;14(2):467-75.
46. Ragin CCR, Taioli E. Second primary head and neck tumor risk in patients with cervical cancer-SEER data analysis. *Head Neck.* 2008;30(1):58-66.
47. Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA, Shah K, Westra WH. Detection of Human Papillomavirus in cervical Lymph Nodes: A highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clin Cancer Res.* 2003;9(17):6469-75.
48. Grce M. Humani papiloma virusi i karcinogeneza vrata maternice. U: Eljuga D, urednik. Knjiga sažetaka Dijagnostika i liječenje žena od karcinoma dojke i raka maternice. Znanstveni simpozijum s međunarodnim sudelovanjem povodom 40. obljetnice osnutka Hrvatske lige protiv raka. 2006 Oktobar 6-7; Zagreb. Zagreb: Hrvatska liga protiv raka; 2006.
49. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human Papillomavirus and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Dent Res.* 2009;88(4):300-6.
50. D'Souza G, Kreimer A, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch W, et al. Case-control study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944-56.
51. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus – Positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3235-42.
52. Tumban E. A current update on Human Papillomavirus – associated head and neck cancers. *Viruses.* 2019;11(10):922.
53. LeWine H, M.D. HPV transmission during oral sex a growing cause of mouth and throat cancer [Internet]. *Harvard Health Blog.* 2013 [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/hpv-transmission-during-oral-sex-a-growing-cause-of-mouth-and-throat-cancer-201306046346>
54. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV – Associated Cancers and related diseases. *N Engl J Med.* 2018;378(11):1029-41.
55. Beachler DC, D'Souza G. Oral HPV infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(5):503-10.
56. D'Souza G, Carey TE, William WN, Nguyen ML, Ko EC, Riddell J, et al. Epidemiology of head and neck squamous cell cancer among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(5):603-10.
57. Maitra R. Viruses and Head and Neck Cancers. *Head and Neck Cancer Research* [Internet]. 2016 Jul 6 [cited 2020 Apr 4]; 1(1). Available from: <https://head-and-neck-cancer-research.imedpub.com/viruses-and-head-and-neck-cancers.php?aid=8995>
58. Jibril FL, Aminu M, Jatan ED, Usman MA. Epstein – Barr Virus Antibody Titers in Head and Neck Cancer. *Int J Sci Res.* 2015;4:1841-5.
59. Chang C-C, Lee W-T, Lee Y-C, Huang C-C, Ou C-Y, Lin Y-H, et al. Investigating the association between diet and risk of head and neck cancer in Taiwan. *Oncotarget.* 2017;8(54):98865-75.

60. Singh SP, Eisenberg R, Hoffman G. An Overview and Comparative Evaluation of Head and Neck Cancer Risk Factors in India and Australia. *Int J Otolaryngol Head Amp Neck Surg.* 2018;7(5):254-67.
61. Podesta OPGD, Peres SV, Salaroli LB, Cattafesta M, Podesta JRVD, von Zeidler SLV, et al. Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220067.
62. Saraiya V, Bradshaw P, Meyer K, Gammon M, Slade G, Brennan P, et al. The association between diet quality and cancer incidence of the head and neck. *Cancer Causes Control.* 2020;31(2):193-202.
63. Perloy A, Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Intake of meat and fish and risk of head-neck cancer subtypes in Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 2017;28(6):647-56.
64. Butler C, Lee Y-CA, Li S, Li Q, Chen C-J, Hsu W-L, et al. Diet and the risk of head-and-neck cancer among never-smokers and smokers in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.* 2017;46:20-26.
65. Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohom RA, Schouten LJ. Consumption of vegetables and fruits and risk of subtypes of head-neck cancer in Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E396-409.
66. Giraldi L, Panic N, Cadoni G, Boccia S, Leoncini E. Association between Mediterranean diet and head and neck cancer: results of a large case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(5):418-23.
67. Влаисављевић С. Хемијска, биохемијска и микробиолошка карактеризација *Trifolium pratense* L. [докторска дисертација]. Нови Сад: Природно-математички факултет. Универзитет у Новом Саду; 2014.
68. Rasheed MH, Beevi SS, Geetha A. Enhanced lipid peroxidation and nitric oxide products with deranged antioxidant status in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43(4):333-8.
69. de Munter L, Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer D, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):420-32.
70. Maasland DHE, Schouten LJ, Kremer D, van den Brandt PA. Toenail selenium status and risk of subtypes of head-neck cancer: The Netherlands Cohort Study. *Eur J Cancer.* 2016;60:83-92.
71. Cadoni G, Boccia S, Petrelli L, Di Giannantonio P, Arzani D, Giorgio A, et al. A review of genetic epidemiology of head and neck cancer related to polymorphisms in metabolic genes, cell cycle control and alcohol metabolism. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(1):1-11.
72. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ, Braakhuis BJ, de Vries N, van der Waal I, et al. Role Of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(2):157-60.
73. Jiang X, Finucane HK, Schumacher FR, Schmit SL, Tyrer JP, Han Y, et al. Shared heritability and functional enrichment across six solid cancers. *Nat Commun.* 2019;10(1):4386.

74. Рељић Д.З. Значај генетског полиморфизма глутатион трансфераза у настанку балканске ендемске нефропатије. [докторска дисертација]. Београд: Медицински факултет. Универзитет у Београду; 2015.
75. Ho T, Wei Q, Sturgis EM. Epidemiology of carcinogen metabolism genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2007;29(7):682-99.
76. Hashibe M, McKay JD, Curado MP, Oliveira JC, Koifman S, Koifman R, et al. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat Genet*. 2008;40(6):707-9.
77. Tandon S, Tudur-Smith C, Riley RD, Boyd MT, Jones TM. A systematic review of p53 as a prognostic factor of survival in squamous cell carcinoma of the four main anatomical subsites of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2010;19(2):574-87.
78. Vineis P, Saracci R. Gene-environment interactions and public health. In: Detels R, Beaglehole R, Lansang MA, Gulliford M, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. 5 ed. Oxford, UK: Oxford University Press Print; 2009.
79. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1137-46.
80. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, Khosravi A, Garssen J, Velayati A, et al. Cancers related to immunodeficiencies: Update and perspectives. *Front Immunol*. 2016;7:365.
81. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: Results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer*. 2013;49(2):336-44.
82. Ghissassi FE, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens – Part D: radiation. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):751-2.
83. Khalesi S. A review of head and neck squamous cell carcinoma risk factors with more focus on oral cancer. *J Dent Oral Disord*. 2016;2(6):1032.
84. Mohideen K, Krithika C, Jeddy N, Bharathi R, Thayumanavan B, Sankari SL. Metanalysis on risk factors of squamous cell carcinoma of the tongue in young adults. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(3):450-7.
85. Meurman JH. Oral microbiota and cancer. *J Oral Microbiol*. 2010;2.
86. Bloching M, Reich W, Schubert J, Grummt T, Sandner A. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. *Oral Oncol*. 2007;43(9):933-9.
87. Milas Z, Schellenberger TD. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics. The head and neck cancer patient: Perioperative care and assessment*. St. Louis, MO, USA: Elsevier; 2018.
88. Wang X, Wang H, Zhang T, Cai L, Dai E, He J. Diabetes and its potential impact on head and neck oncogenesis. *J Cancer*. 2020;11(3):583-91.
89. Gonzales-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Bravo M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *J Oral Pathol Med*. 2017;46(2):148-53.
90. Elkashty OA, Ashry R, Tran SD. Head and neck cancer management and cancer stem cells implications. *Saudi Dent J*. 2019;31(4):395-416.
91. Koch BL, Hamilton BE, Hudgins PA, Ric Harnsberger H. *Diagnostic Imaging: Head and Neck*. 3rd ed. Salt Lake City, Philadelphia, USA: Elsevier; 2016.

92. PET tomografija [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 4]. Available from: <http://www.onk.ns.ac.rs/pdf/PET.pdf>
93. Brierley DJ, Gospodarowicz KM, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
94. Kreacic M, Jelic S, Ursulovic T, Jovanovic J, Medic-Miljic N. P72 Comorbidity and survival in elderly with locoregionally advanced squamocellular head and neck carcinomas (LA SCCHN). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72(1, Supplement):S44.
95. Szturz P, Vermorken JB. Treatment of elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol*. 2016;6:199.
96. Manikantan K, Elsayy AH, Uddin FJ, Pathak KA. TNM Classification of head and neck cancer. In: Staffieri A, Sebastian P, Kapre M, Varghese T.B, Kazi R, editors. *Essentials of Head and Neck Cancer*. Delhi, India: Byword Books Private Limited; 2012. p. 253-256.
97. Станишић Синобад Д. Основи гнатологије. Београд: БМГ; 2001.
98. Тривић Крејовић Б. Сања. Евалуација параметара од значаја за квалитет живота ларингектомисаних болесника [докторска дисертација]. Београд: Медицински факултет. Универзитет у Београду; 2015.
99. Lang H, France E, Williams B, Humphris G, Wells M. The psychological experience of living with head and neck cancer: A systematic review and meta-synthesis. *Psychooncology*. 2013;22(12):2648-63.
100. Shah JP, Patel SG, Singh B, Wong R. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. 5th ed. St. Louis, MO, USA: Elsevier; 2019.
101. Nikolic Z, Jeremic J, Milosavljevic R. Use of free microvascular flaps in the management of the head and neck defects. *Vojnosanit Pregl*. 2006;63(8):713-20.
102. Progmert D, i su. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
103. Тривић С.А. Процена вредности селективне дисекције врата у терапији болесника са карциномима фаринксне и оралне регије [докторска дисертација]. Београд: Медицински факултет. Универзитет у Београду; 2012.
104. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. Treće izdanje. Vrdoljak E, urednik. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
105. Lo Nigro C, Denaro N, Merlotti A, Merlano M. Head and neck cancer: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Cancer Manag Res*. 2017;9:363-71.
106. Chen W-C, Lai C-H, Fang C-C, Yang Y-H, Chen P-C, Lee C-P, et al. Identification of high-risk subgroups of patients with oral cavity cancer in need of postoperative adjuvant radiotherapy or chemo-radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3770.
107. De Felice F, Polimeni A, Valentini V, Brugnoletti O, Cassoni A, Greco A, et al. Radiotherapy controversies and prospective in head and neck cancer: A literature based critical review. *Neoplasia*. 2018;20(3):227-32.
108. Радосављевић Д.Р. Испитивање терапијских модалитета у контроли радијационих мукозитиса постресекционих дефеката карцинома орофацијалне регије [докторска дисертација]. Београд: Стоматолошки факултет. Универзитет у Београду; 2016.

109. Golubović A. Hemioterapija [Internet]. Novi Sad: Ekumenska humanitarna organizacija i Institut za Onkologiju Vojvodine; 2006. [cited 2020 Nov 4]. Available from: <http://www.onk.ns.ac.rs/pdf/knjiga-5.pdf>
110. Sindhu SK, Bauman JE. Current concepts in chemotherapy for head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2019;31(1):145-54.
111. Kim S. World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Assessment. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 7260–1. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_3282](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_3282)
112. Health outcomes methodology. *Med Care.* 2000;38(9 Suppl): II7-13.
113. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:79.
114. Slade GD. *Measuring Oral Health and Quality of Life.* North Carolina, USA: Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina; 1997.
115. Gift HC, Atchison KA. Oral health, health, and health-related quality of life. *Med Care.* 1995;33(11 Suppl):NS57-77.
116. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996;334(13):835-40.
117. Selby P. The value of quality of life scores in clinical cancer research. *E J Cancer.* 1993;29A(12):1656-7.
118. Sterba KR, Armeson K, Zapka J, Scallion MA, Garris TK, Graboyes EM, et al. Evaluation of a survivorship needs assessment planning tool for head and neck cancer survivor-caregiver dyads. *J Cancer Surviv Res Pract.* 2019;13(1):117-29.
119. Dunne S, Coffey L, Sharp L, Timmons A, Desmond D, Gooberman-Hill R, et al. Barriers to active self-management following treatment for head and neck cancer: Survivors' perspectives. *Psychooncology.* 2018;27(10):2382-8.
120. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ.* 2001;322(7297):1297-300.
121. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):622-9.
122. Cella D, Bullinger M, Scott C, Barofsky I, Clinical Significance Consensus Meeting Group. Group vs. individual approaches to understanding the clinical significance of differences or changes in quality of life. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(4):384-92.
123. Finger JD, Tafforeau J, Gisle L, Oja L, Ziese T, Thelen J, et al. Development of the European Health Interview Survey - Physical Activity Questionnaire (EHIS-PAQ) to monitor physical activity in the European Union. *Arch Public Health.* 2015;73(1):59.
124. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.

125. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):1008-19.
126. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796-807.
127. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
128. Singer S, Arraras JI, Chie W-C, Fisher SE, Galalae R, Hammerlid E, et al. Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: A methodological review. *Qual Life Res*. 2013;22(8):1927-41.
129. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, Vural E, Owens B, Hanna E. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(4):459-67.
130. Wells M, Swartzman S, Lang H, Cunningham M, Taylor L, Thomson J, et al. Predictors of quality of life in head and neck cancer survivors up to 5 years after end of treatment: a cross-sectional survey. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2463-72.
131. Milovanovic J, Andrejic D, Jotic A, Djukic V, Tosković O, Vujović K, et al. The impact of sociodemographic factors on quality of life and functional impairment in patients treated of oropharyngeal carcinoma. *Vojnosanit Pregl*. 2017;76:134-134.
132. El-Deiry MW, Futran ND, McDowell JA, Weymuller EA, Yueh B. Influences and predictors of long-term quality of life in head and neck cancer survivors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(4):380-4.
133. Reeve BB, Cai J, Zhang H, Weissler MC, Wisniewski K, Gross H, et al. Factors that impact health-related quality of life over time for individuals with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2016;126(12):2718-25.
134. Aarstad HJ, Osthus AA, Aarstad HH, Lybak S, Aarstad AKH. EORTC Quality of Life Questionnaire Head and Neck (H&N)-35 scores from H&N squamous cell carcinoma patients obtained at diagnosis and at 6, 9 and 12 months following diagnosis predict 10-year overall survival. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(12):3495-505.
135. Melissant HC, Jansen F, Schutte LER, Lissenberg-Witte BI, Buter J, Leemans CR, et al. The course of sexual interest and enjoyment in head and neck cancer patients treated with primary (chemo) radiotherapy. *Oral Oncol*. 2018;83:120-6.
136. Mehnert A, Braehler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
137. Liao L-J, Hsu W-L, Lo W-C, Cheng P-W, Shueng P-W, Hsieh C-H. Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer*. 2019;19(1):425.

138. Zwahlen RA, Dannemann C, Gratz KW, Studer G, Zwahlen D, Moergeli H, et al. Quality of life and psychiatric morbidity in patients successfully treated for oral cavity squamous cell cancer and their wives. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(6):1125-32.
139. Jenewein J, Zwahlen RA, Zwahlen D, Drabe N, Moergeli H, Buchi S. Quality of life and dyadic adjustment in oral cancer patients and their female partners. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2008;17(2):127-35.
140. Wan Leung S, Lee T-F, Chien C-Y, Chao P-J, Tsai W-L, Fang F-M. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ- H&N35 questionnaires. *BMC Cancer.* 2011;11:128.
141. Bozec A, Schultz P, Gal J, Chamorey E, Chateau Y, Dassonville O, et al. Evolution and predictive factors of quality of life in patients undergoing oncological surgery for head and neck cancer: A prospective multicentric study. *Surg Oncol.* 2019;28:236-42.
142. Krejović-Trivić S, Milovanovic J, Parapid B, Vukasinovic M, Mikovic N, Trivic A. Quality of life of laryngectomized patients in Serbia. *Srp Arh Celok Lek.* 2018;146:71-71.
143. Biazevic MGH, Antunes JLF, Togni J, de Andrade FP, de Carvalho MB, Wunsch-Filho V. Survival and quality of life of patients with oral and oropharyngeal cancer at 1-year follow-up of tumor resection. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(3):279-84.
144. Viana TSA, Silva PG de B, Pereira KMA, Mota MRL, Alves APNN, de Souza EF, et al. Prospective Evaluation of Quality of Life in Patients Undergoing Primary Surgery for Oral Cancer: Preoperative and Postoperative Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(8):2093-100.
145. Alvarez-Buylla Blanco M, Herranz Gonzalez-Botas J. [Quality of life evolution in patients after surgical treatment of laryngeal, hypopharyngeal or oropharyngeal carcinoma]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(2):103-12.
146. Gallagher KK, Sacco AG, Lee JS-J, Taylor R, Chanowski EJP, Bradford CR, et al. Association Between Multimodality Neck Treatment and Work and Leisure Impairment: A Disease-Specific Measure to Assess Both Impairment and Rehabilitation After Neck Dissection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(10):888-93.
147. Melo Filho MR de, Rocha BA, Pires MB de O, Fonseca ES, Freitas EM de, Martelli Junior H, et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(1):82-8.
148. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, Catania G, Zanini MP, Timmins F, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1699-712.
149. Lonbro S, Petersen GB, Andersen JR, Johansen J. Prediction of critical weight loss during radiation treatment in head and neck cancer patients is dependent on BMI. *Support Care Cancer.* 2016;24(5):2101-9.
150. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer.* 2010;18(4):433-7.

151. Neo J, Fettes L, Gao W, Higginson IJ, Maddocks M. Disability in activities of daily living among adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;61:94-106.
152. Zhao SG, Alexander NB, Djuric Z, Zhou J, Tao Y, Schipper M, et al. Maintaining physical activity during head and neck cancer treatment: Results of a pilot controlled trial. *Head Neck.* 2016;38(Suppl 1):E1086-96.
153. Eades M, Murphy J, Carney S, Amdouni S, Lemoignan J, Jelowicki M, et al. Effect of an interdisciplinary rehabilitation program on quality of life in patients with head and neck cancer: review of clinical experience. *Head Neck.* 2013;35(3):343-9.
154. Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on „quality of life“ in head and neck cancer: 2000 – 2005. *Oral Oncol.* 2007;43(9):843-68.
155. Sayed SI, Elmiyeh B, Rhys-Evans P, Syrigos KN, Nutting CM, Harrington KJ, et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: A review of the state of the discipline and likely future directions. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(5):397-402.
156. Taneja MK. Life style management in head and neck cancer patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(4):289-92.
157. Rathod S, Livergant J, Klein J, Witterick I, Ringash J. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncol.* 2015;51(10):888-900.
158. Ringash J. Quality of life in head and neck cancer: Where we are, and where we are going. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(4):662-6.
159. Rogers SN, Allmark C, Bekiroglu F, Edwards RT, Fabbroni G, Flavel R, et al. Improving quality of life through the routine use of the patient concerns inventory for head and neck cancer patients: main results of a cluster preference randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;1-15.
160. Sterba KR, Zapka J, Armeson K, Garris TK, Scallion M, Day TD. Pilot-Testing a survivorship needs assessment planning tool for head and neck cancer survivors and caregivers. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 2017;26(3):434-434.
161. Sterba KR, Zapka J, LaPelle N, Garris TK, Buchanan A, Scallion M, et al. Development of a survivorship needs assessment planning tool for head and neck cancer survivors and their caregivers: a preliminary study. *J Cancer Surviv.* 2017;11(6):822-32.
162. Jill Gilbert, Barbara A Murphy, Leanne Jackson. Health-related quality of life in head and neck cancer. [Internet]. Shah S, editor. UpToDate; 2020 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/health-related-quality-of-life-in-head-and-neck-cancer#H559186672>
163. Wulff-Burchfield E, Dietrich MS, Ridner S, Murphy BA. Late systemic symptoms in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2019;27(8):2893-902.
164. Funk GF, Karnell LH, Christensen AJ. Long-term health-related quality of life in survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(2):123-33.
165. Ringash J, Bernstein LJ, Devins G, Dunphy C, Giuliani M, Martino R, et al. Head and neck cancer survivorship: Learning the Needs, Meeting the Needs. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28(1):64-74.



166. Rogers SN, Semple C, Babb M, Humphris G. Quality of life considerations in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(Suppl 2):S49-52.
167. van Leeuwen M, Husson O, Alberti P, Arraras JI, Chinot OL, Costantini A, et al. Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):114.
168. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. National Cancer Policy Board (U.S.). *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition.* Washington, DC: National Academies Press; 2006. Available from: <https://doi.org/10.17226/11468>
169. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149-60.
170. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ . Истраживање здравља становништва Србије, 2013. године. [Internet]. [Cited 2016 September 28]. Available from: <http://www.zjz.org.rs/istrazivanje-zdravlja-stanovnistva-srbije-2013-godine/>
171. Kroenke K, Strine TW, Spitzer RL, Williams JBW, Berry JT, Mokdad AH. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):163-73.
172. Heutte N, Plisson L, Lange M, Prevost V, Babin E. Quality of life tools in head and neck oncology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(1):33-47.
173. Dalgard OS, Dowrick C, Lehtinen V, Vazquez-Barquero JL, Casey P, Wilkinson G, et al. Negative life events, social support and gender difference in depression: A multinational community survey with data from the ODIN study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006;41(6):444-51.
174. Dwyer JT, Melanson KJ, Sriprachy-anunt U, Cross P, Wilson M. Table 4, Classification of weight status by Body Mass Index (BMI) [Internet]. MDText.com, Inc.; 2015 [Cited 2016 September 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278991/table/diet-treatment-obes.table4clas/>
175. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health.* 1994;11(1):3-11.
176. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(4):284-90.
177. Stancić I, Sojić LjT, Jelenković A. [Adaptation of Oral Health Impact Profile (OHIP-14) index for measuring impact of oral health on quality of life in elderly to Serbian language]. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(7):511-5.
178. Cankovic M, Cankovic D, Mijatovic Jovanovic V, Cankovic S. Oral health-related quality of life among edentulous elders living in retirement home. *Eur J Public Health.* 2015;25.
179. Monacis L, Muzio LL, de Palo V, Campus G, Ottolenghi L, Venezia P, et al. The Italian version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) and its personality correlates. *Psicologia della Salute.* 2019;2:123-42.

180. Santos CM dos, Oliveira BH de, Nadanovsky P, Hilgert JB, Celeste RK, Hugo FN. The Oral Health Impact Profile-14: a unidimensional scale? *Cad Saude Publica*. 2013;29(4):749-57.
181. Couto P, Pereira PA, Nunes M, Mendes RA. Validation of a Portuguese version of the Oral Health Impact Profile adapted to people with mild intellectual disabilities (OHIP-14-MID-PT). *PLoS One*. 2018;13(6):e0198840.
182. Soe KK, Gelbier S, Robinson PG. Reliability and validity of two oral health related quality of life measures in Myanmar adolescents. *Community Dent Health*. 2004;21(4):306-11.
183. Roumani T, Oulis CJ, Papagiannopoulou V, Yfantopoulos J. Validation of a Greek version of the oral health impact profile (OHIP-14) in adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010;11(5):247-52.
184. Gerritsen A, Nguyen T, Witter D, Bronkhorst E, Creugers N. A Vietnamese version of the 14 - item Oral Health Impact Profile (OHIP-14VN) *Open J Epidemiol*. 2012;2(1):28-35.
185. Lawal FB, Taiwo JO, Arowojolu MO. How valid are the psychometric properties of the oral health impact profile-14 measure in adult dental patients in Ibadan, Nigeria? *Ethiop J Health Sci*. 2014;24(3):235-42.
186. Navabi N, Nakhaee N, Mirzadeh A. Validation of a Persian Version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14). *Iran J Public Health*. 2010;39(4):135-9.
187. Zucoloto ML, Maroco J, Campos J a. DB. Psychometric Properties of the Oral Health Impact Profile and New Methodological Approach. *J Dent Res*. 2014;93(7):645-50.
188. Leon S, Bravo-Cavicchioli D, Correa-Beltran G, Giacaman RA. Validation of the Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14Sp) in elderly Chileans. *BMC Oral Health*. 2014;14:95.
189. van der Meulen MJ, John MT, Naeije M, Lobbezoo F. Developing abbreviated OHIP versions for use with TMD patients. *J Oral Rehabil*. 2012;39(1):18-27.
190. Schreiber JB, Stage FK, King J, Nora A, Barlow EA. Reporting structural equation modeling and confirmatory factor analysis results: A review. *J Educ Res*. 2006;99(6):323-38.
191. Schreiber JB. Core reporting practices in structural equation modeling. *Res Soc Adm Pharm*. 2008;4(2):83-97.
192. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137-50.
193. Williamson JS, Ingrams D, Jones H. Quality of life after treatment of laryngeal carcinoma: A single centre cross-sectional study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(8):591-95.
194. Morton RP. Studies in quality of life of head and neck cancer patients: Results of a two-year longitudinal study and a comparative cross-sectional cross-cultural survey. *Laryngoscope*. 2003;113(7):1091-103.
195. Morton RP, Izzard ME. Quality of life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg*. 2003;27(7):884-9.

196. Mowry SE, Lo Tempio MM, Sadeghi A, Wang KH, Wang MB. Quality of life outcomes in laryngeal and oropharyngeal cancer patients after chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(4):565-70.
197. Trivedi NP, Swaminathan DK, Thankappan K, Chatni S, Kuriakose MA, Iyer S. Comparison of quality of life in advanced laryngeal cancer patients after concurrent chemoradiotherapy vs total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(5):702-7.
198. Boscolo-Rizzo P, Maronato F, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC. Long-term quality of life after total laryngectomy and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for laryngeal preservation. *Laryngoscope.* 2008;118(2):300-6.
199. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [Cited 2021 Jul 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65881/>
200. Crooker K, Aliani R, Ananth M, Arnold L, Anant S, Thomas SM. A Review of Promising Natural Chemopreventive Agents for Head and Neck Cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2018;11(8):441-50.
201. Novaes CP, Tristao eSR, Mello CA, Campos FGM, Chaves M. Orofacial complaints and complications of chemotherapy. *Arch Oncol.* 2017;23(1):9-14.
202. Magnabosco Neto AE, Westphalen FH. Analysis of oral complications related to cancer therapy. *Arch Oral Res.* 2013;9:159-64.
203. Barkokebas A, Silva IHM, de Andrade SC, Carvalho AAT, Gueiros LAM, Paiva SM, et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(9):746-51.
204. Dholam KP, Dugad JA, Sadashiva KM. Impact of oral rehabilitation on patients with head and neck cancer: A study using the Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire and the Oral Health Impact Profile-14. *J Prosthet Dent.* 2017;117(4):559-62.
205. Keeping ST, Naylor NR, Tempest MJ, Thurston S, Carroll SM. Trends in secondary care costs for treatment of head and neck cancer in England. *Value Health.* 2014;17(7):A628.
206. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The economic burden of head and neck cancer: A systematic literature review. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(9):865-82.
207. Lee JM, Turini M, Stephens JM, Pashos CL. Economic burden of head and neck cancer. A literature review. *Eur J Health Econ.* 2004;5(1):70-80.
208. Pollares K, Massingham I, Fridland PL, Farah CS. The economic burden of oral squamous cell carcinoma in Australia. *J Oral Pathol Med.* 2019;48(7):588-94.
209. Vartanian JG, Carvalho AL, Toyota J, Kowalski ISG, Kowalski LP. Socioeconomic effects of and risk factors for disability in long-term survivors of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(1):32-5.
210. Demiral AN, Sen M, Demiral Y, Kinay M. The effect of socioeconomic factors on quality of life after treatment in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):23-7.

211. Андрејић ДМ. Фактори ризика, прогностички фактори и квалитет живота у оболелих од малигнух тумора усне шупљине и ждрела [докторска дисертација]. Београд: Медицински факултет. Универзитет у Београду; 2018.
212. Jagannathan A, Juvva S. Emotions and coping of patients with head and neck cancer after diagnosis: A qualitative content analysis. *J Postgrad Med.* 2016;62(3):143-9.
213. Grattan K, Kubrak C, Caine V, O'Connell DA, Olson K. Experiences of head and neck cancer patients in middle adulthood: Consequences and Coping. *Glob Qual Nurs Res.* 2018;5:2333393618760337.
214. Terrell JE, Nanavati K, Esclamado RM, Bradford CR, Wolf GT. Health impact of head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(6):852-9.
215. Pagedar NA, Davis AB, Sperry SM, Charlton ME, Lynch CF. Population analysis of socioeconomic status and otolaryngologist distribution on head and neck cancer outcomes. *Head Neck.* 2019;41(4):1046-52.
216. Lu L, O'Sullivan E, Sharp L. Cancer-related financial hardship among head and neck cancer survivors: Risk factors and associations with health-related quality of life. *Psychooncology.* 2019;28(4):863–71.
217. Simcock R, Simo R. Follow-up and Survivorship in Head and Neck Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(7):451-8.
218. Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2009;18(12):3368-74.
219. O'Shea R, Byrne H, Tuckett J, O'Leary G, Sheahan P. Impact of current smoking and alcohol consumption on gastrostomy duration in patients with head and neck cancer undergoing definitive chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(5):463-9.
220. Kim L, King T, Agulnik M. Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. *Oncology (Williston Park).* 2010;24(10):915-9, 924.
221. Ahmed F, Marshoudi SA, Peeran SW. Public health significance of head and neck cancer – A narrative review. *Dent Med Res.* 2020;8:10-7.
222. Rigoni L, Bruhn RF, De Cicco R, Kanda JL, Matos LL. Quality of life impairment in patients with head and neck cancer and their caregivers: A comparative study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82:680-6.
223. Taylor S. The psychological and psychosocial effects of head and neck cancer. *Cancer Nursing Practice.* 2016;15(9):33-7.
224. Karnell LH, Christensen AJ, Rosenthal EL, Magnuson JS, Funk GF. Influence of social support on health-related quality of life outcomes in head and neck cancer. *Head Neck.* 2007;29(2):143-6.
225. Algtewi E, Owens J, Baker SR. Online support groups for head and neck cancer and health-related quality of life. *Qual Life Res.* 2017;26(9):2351-62.
226. List MA, Lee Rutherford J, Stracks J, Haraf D, Kies MS, Vokes EE. An exploration of the pretreatment coping strategies of patients with carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2002;95(1):98-104.

227. Wopken K, Bijl HP, Langendijk JA. Prognostic factors for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer: A systematic review of literature. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):56-67.
228. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology.* 2001;10(1):19-28.
229. Roth AJ, Massie MJ. Anxiety and its management in advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007;1(1):50-6.
230. Teunissen SC, de Graeff A, Voest EE, de Haes JC. Are anxiety and depressed mood related to physical symptom burden? A study in hospitalized advanced cancer patients. *Palliat Med.* 2007;21(4):341-6.
231. Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, Asmundson GJ, Goodwin RD, Kubzansky L, et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(3):208-25.
232. Delgado-Guay M, Parsons HA, Li Z, Palmer JL, Bruera E. Symptom distress in advanced cancer patients with anxiety and depression in the palliative care setting. *Support Care Cancer.* 2009;17(5):573-9.
233. Kolva E, Rosenfeld B, Pessin H, Breitbart W, Brescia R. Anxiety in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(5):691-701.
234. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3137-48.
235. Mehnert-Theuerkauf A, Gruendel M, Weber D. *Psycho-Oncology and Palliative Care: two concepts that fit into comprehensive cancer care.* In: Alt-Eppin B, Nauck F, editors. *Palliative care in Oncology.* 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p.229-45.
236. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer.* 2007;110(8):1665-76.
237. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, hematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):160-74.
238. Mehnert A, Vehling S, Scheffold K, Ladehoff N, Schon G, Wegscheider K, et al. [Prevalence of adjustment disorder, acute and posttraumatic stress disorders as well as somatoform disorders in cancer patients]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2013;63(12):466-72.
239. Chochinov HM, Wilson KG, Enns M, Lander S. Prevalence of depression in the terminally ill: Effects of diagnostic criteria and symptom threshold judgments. *Am J Psychiatry.* 1994;151(4):537-40.
240. Breitbart W, Bruera E, Chochinov H, Lynch M. Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(2):131-41.
241. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, de Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: A meta-analysis of diagnostic interviews and self-reported instruments. *Psychooncology.* 2014;23(2):121-30.

242. Wasteson E, Brenne E, Higginson IJ, Hotopf M, Lloyd-Williams M, Kaasa S, et al. Depression assessment and classification in palliative cancer patients: A systematic literature review. *Palliat Med.* 2009;23(8):739-53.
243. Rodin G, Lo C, Mikulincer M, Donner A, Gagliese L, Zimmermann C. Pathways to distress: The multiple determinants of depression, hopelessness, and the desire for hastened death in metastatic cancer patients. *Soc Sci Med.* 2009;68(2):562-9.
244. Vehling S, Koch U, Ladehoff N, Schon G, Wegscheider K, Heckl U, et al. [Prevalence of affective and anxiety disorders in cancer: systematic literature review and meta-analysis]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2012;62(7):249-58.
245. Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, et al. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 2004;90(12):2297-302.
246. Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics.* 2009;50(4):383-91.
247. Hinz A, Krauss O, Hauss JP, Hockel M, Kortmann RD, Stolzenburg JU, et al. Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(4):522-9.
248. Sharpe M, Strong V, Allen K, Rush R, Postma K, Tulloh A, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer.* 2004;90(2):314-20.
249. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):343-51.
250. Korsten LHA, Jansen F, de Haan BJB, Sent D, Cuijpers P, Leemans CR, et al. Factors associated with depression over time in head and neck cancer patients: A systematic review. *Psychooncology.* 2019;28(6):1159-83.
251. Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Jannert M, Kaasa S, Sullivan M, et al. Prospective, longitudinal quality-of-life study of patients with head and neck cancer: a feasibility study including the EORTC QLQ-C30. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(6 Pt 1):666-73.
252. Hammerlid E, Mercke C, Sullivan M, Westin T. A Prospective Quality of Life Study of Patients with Laryngeal Carcinoma by Tumor Stage and Different Radiation Therapy Schedules. *Laryngoscope.* 1998;108(5):747-59.
253. Lydiatt WM, Moran J, Burke WJ. A review of depression in the head and neck cancer patient. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009;7(6):397-403.
254. Aarstad HJ, Aarstad AKH, Heimdal JH, Olofsson J. Mood, anxiety and sense of humor in head and neck cancer patients in relation to disease stage, prognosis and quality of life. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(5):557-65.
255. Sawada NO, Dias AM, Zago MMF. The radiotherapy effect on the quality of life of patients with head and neck cancer. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(4):323-9.
256. Kohda R, Otsubo T, Kuwakado Y, Tanaka K, Kitahara T, Yoshimura K, et al. Prospective studies on mental status and quality of life in patients with head and neck cancer treated by radiation. *Psychooncology.* 2005;14(4):331-6.

257. Hsiao C-P, Daly B, Saligan LN. The Etiology and management of radiotherapy-induced fatigue. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2016;1(4):323-8.
258. Avelar JM de P, Nicolussi AC, Toneti BF, Sonobe HM, Sawada NO. Fatigue in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy: a prospective study. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27:e3168.
259. Rogers SN, Hazeldine P, O'Brien K, Lowe D, Roe B. How often do head and neck cancer patients raise concerns related to intimacy and sexuality in routine follow-up clinics? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(1):207-17.
260. Rhoten BA. Head and Neck Cancer and sexuality. A review of the literature. *Cancer Nurs*. 2016;39(4):313-20.
261. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evansen JF, Biorklund A, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1440-52.
262. Verdonck-de Leeuw IM, Buffart LM, Heymans MW, Rietveld DH, Doornaert P, de Bree R, et al. The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: a prospective cohort study. *Radiother Oncol*. 2014;110(3):422-8.
263. Bansal M, Mohanti BK, Shah N, Chaudhry R, Bahadur S, Shukla NK. Radiation related morbidities and their impact on quality of life in head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. *Qual Life Res*. 2004;13(2):481-8.
264. Harrison JD, Young JM, Price MA, Butow PN, Solomon MJ. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2009;17(8):117-28.
265. Hausmann J, Kubesch A, von der Grun JM, Goettlich CM, Filmann N, Tal AO, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with head and neck cancer: Influence on nutritional status, utilization rate and complications. *Int J Clin Pract*. 2019;73(11):e13405.
266. Moleiro J, Faias S, Fidalgo C, Serrano M, Pereira AD. Usefulness of Prophylactic Percutaneous Gastrostomy Placement in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Chemoradiotherapy. *Dysphagia*. 2016;31(1):84-9.
267. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, et al. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J AM Geriatr Soc*. 2000;48(9):1048-54.
268. Hazzard E, Gulliver S, Walton K, McMahan AT, Milosavljevic M, Tapsell L. The patient experience of having a feeding tube during treatment for head and neck cancer: A systematic literature review. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:66-85.
269. Zang Z, Zhu Y, Ling Y, Zhang L, Wan H. Comparative effects of different enteral feeding methods in head and neck cancer patients receiving radiotherapy or chemoradiotherapy: A network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2897-909.
270. Nunes G, Fonseca J, Barata AT, Dinis-Riberio M, Pimentel-Nunes P. Nutritional support of cancer patient without oral feeding: How to select the most effective technique? *GE Port J Gastroenterol*. 2020;27(3):172-84.
271. do Nascimento Santos Lima E, Ferreira IB, Lajolo PP, Paiva CE, de Paiva Maia YC, das Gracas Pena G. Health-related quality of life became worse in short-term during

- treatment in head and neck cancer patients: A prospective study. *Health Qual Life Outcome*. 2020;18(1):307.
272. de Oliveira RL, Dos Santos RF, de Carvalho SH, Agripino GG, Canto MM, de Vasconcelos Carvalho M, et al. Prospective evaluation of quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(3):350-57.
  273. He Y, Chen L, Chen L, Hu W, Wang C, Tang L, et al. Relationship between the comprehensive nutritional index and EORTC QLQ-H&N35 in nasopharyngeal carcinoma patients treated with Intensity-Modulated Radiation therapy. *Nutr Cancer*. 2017;69(3):436-43.
  274. Petruson KM, Sliander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27(4):302-10.
  275. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van der Laan BF, van Oort RP, Roodenburg JL. Malnutrition and quality of life in patients treated for oral or oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2011;33(4):490-6.
  276. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(1):98-106.
  277. Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer*. 2001;84(2):149-56.
  278. Christopher KM, Osazuwa-Peters N, Dougherty R, Indergard SA, Popp C, Walker R, et al. Impact on treatment modality on quality of life of head and neck cancer patients: Findings from an academic medical institution. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(2):168-73.
  279. Nordgen M, Jannert M, Boysen M, Ahlner-Elmqvist M, Silander E, Bjordal C, et al. Health-related quality of life in patients with pharyngeal carcinoma: A five years follow-up. *Head Neck*. 2006;28(4):339-49.
  280. Sloan JA, Frost MH, Berzon R, Dueck A, Guyatt G, Moinpour C, et al. The clinical significance of quality of life assessments in oncology: A summary for clinicians. *Support Care Cancer*. 2006;14(10):988-89.
  281. Hinz A, Einenkel J, Briest S, Stolzenburg JU, Papsdorf K, Singer S. Is it useful to calculate sum scores of the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):677-83.
  282. Megari K. Quality of life in chronic disease patients. *Health Psychol Res*. 2013;1(3):e27.
  283. Weymuller EA Jr, Alsarraf R, Yueh B, Deleyiannis FW, Coltrera MD. Analysis of the performance characteristic of the University of Washington Quality of life instrument and its modification (UW-QOL-R). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(5):489-93.
  284. Weymuller EA Jr, Yueh B, Deleyiannis FW, Kuntz AL, Alsarraf R, Coltrera MD. Quality of life in patients with head and neck cancer: lessons learned from 549 prospectively evaluated patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(3):329-35; discussion 335-6.
  285. Karnell LH, Funk GF, Hoffman HT. Assessing head and neck cancer patient outcome domains. *Head Neck*. 2000;22(1):6-11.



286. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23(5):389-98.
287. Laverick S, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. The Impact of Neck Dissection on Health-Related Quality of Life. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2004;130(2):149-54.
288. Wilson IB. Clinical understanding and clinical implications of response shift. *Soc Sci Med*. 1999;48(11):1577-88.
289. Kazi R, Nutting CM, Rhys-Evans P, Harrington KJ. Significance and prognostic impact of co-morbidity in head and neck cancer. *J Cancer Res Ther*. 2009;5(3):145-7.
290. Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2010;32(6):728-36.
291. Piccirillo JF. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1995;9(9):831-6;discussion 841, 845-8.
292. Reid BC, Warren JL, Rozier G. Comorbidity and early diagnosis of head and neck cancer in a Medicare population. *Am J Prev Med*. 2004;27(5):373-8.
293. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(4):593-602.
294. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res*. 2004;10(6):1956-62.
295. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2000;22(4):317-22.
296. Rogers SN, Aziz A, Lowe D, Husband DJ. Feasibility study of the retrospective use of the Adult Comorbidity Evaluation index (ACE-27) in patients with cancer of head and neck who had radiotherapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006;44(4):283-8.
297. Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Rozier RG, Garcia I, Winn DM, et al. A comparison of three comorbidity indexes in head and neck cancer population. *Oral Oncol*. 2002;38(2):187-94.
298. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1449-57.
299. Boje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma – A systematic review. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):81-90.
300. Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Razenberg PP. Prevalence of co-morbidity in newly diagnosed patients with cancer: A population –based study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998;27(2):97-100.
301. Boje CR, Dalton SO, Gronborg TK, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, et al. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: A population based study from DAHANCA database. *Acta Oncol*. 2013;52(2):285-93.
302. Schofield CP, Sykes AJ, Slevin NJ, Rashid NZ. Radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients. *Radiother Oncol*. 2003;69(1):37-42.

303. Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, Zequeira MR. Head and neck squamous cell carcinoma: Better to be young. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(2):253-8.
304. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(10):1172-9.
305. Boje CR, Dalton SO, Primdahl H, Kristensen CA, Anderesen E, Johansen J, et al. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):91-7.
306. Hathiram B, Rai R, Watve P, Khattar V. Tracheostomy in head and neck cancers. *Otorhinolaryngol Clinics.* 2010;2(1):53-60.
307. Anehosur VS, Karadiguddi P, Joshi VK, Lakkundi BC, Ghosh R, Krishnan G. Elective tracheostomy in head and neck surgery: Our experience. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):ZC36-ZC39.
308. Castling B, Telfer M, Avery BS. Complications of tracheostomy in major head and neck cancer surgery; a retrospective study of 60 consecutive cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32(1):3-5.
309. Halfpenny W, McGurk M. Analysis of tracheostomy-associated morbidity after operations for head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Sur.* 2000;38(5):509-12.
310. Taicher S, Givol N, Peleg M, Ardekian L. Changing indications for tracheostomy in maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54(3):292-5; discussion 295-6.
311. Tulunay-Ugur OE, McClinton C, Young Z, Penagaricano JA, Maddox A-M, Vural E. Functional outcomes of chemoradiation in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(1):64-8.
312. Fang CY, Heckman CJ. Informational and support needs of patients with head and neck cancer: current status and emerging issues. *Cancers Head Neck.* 2016;1(1):15.
313. Nelke K, Pawlak W, Gerber H, Leszczyszyn J. Head and neck cancer patients' quality of life. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(6):1019-27.
314. Shuman AG, Duffy SA, Ronis DL, Garetz SL, McLean SA, Fowler KE, et al. Predictors of poor sleep quality among head and neck cancer patients. *Laryngoscope.* 2010;120(6):1166-72.
315. Karvonen-Gutierrez CA, Ronis DL, Fowler KE, Terrell JE, Gruber SB, Duffy SA. Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2754-60.
316. Kuntz AL, Weymuller EA. Impact of neck dissection on quality of life. *Laryngoscope.* 1999;109(8):1334-8.
317. Inoue H, Nibu K, Saito M, Otsuki N, Ishida H, Onitsuka T, et al. Quality of Life After Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2006;132(6):662-6.
318. Hoxbroe Michaelsen S, Gronhoj C, Hoxbroe Michaelsen J, Friberg J, von Buchwald C. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer.* 2017;78:91-102.
319. Oates J, Davies S, Roydhouse JK, Fethney J, White K. The effect of cancer stage and treatment modality on quality of life in oropharyngeal cancer. *Laryngoscope.* 2014;124(1):151-8.

320. Zmijewska-Tomczak M, Milecki P, Olek-Hrab K, Hojan K, Golusiński W, et al. Factors influencing quality of life in patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Arch Med Sci.* 2014;10(6):1153-9.
321. Hamid OA, El Fiky LM, Medahi MM, Abelhady A, Ali HH. Laryngeal cancer in Egypt: Quality of life measurement with different treatment modalities. *Head Neck.* 2011;38(8):1162-9.
322. Abel E, Silander E, Nyman J, Bjork-Eriksson T, Hammerlid E. Long-term aspects of quality of life in head and neck cancer patients treated with Intensity Modulated Radiation Therapy: A 5-year longitudinal follow-up and comparison with a normal population cohort. *Adv Radiat Oncol.* 2020;5(1):101-10.
323. Schaller A, Dragioti E, Liedberg GM, Larsson B. Quality of life during early radiotherapy in patients with head and neck cancer and pain. *J Pain Res.* 2017;10:1697-704.
324. Connor NP, Cohen SB, Kammer RE, Sullivan PA, Brewer KA, Hong TS, et al. Impact of conventional radiotherapy on health-related quality of life and critical functions of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):1051-62.
325. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: A comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer.* 2019;27(1):87-95.
326. McKenzie E, Zaki P, Raman S, Olson R, McFarlane T, DeAngelis C, et al. Radiation-induced nausea and vomiting: A comparison between MASCC/ESMO, ASCO, and NCCN antiemetic guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):783-91.
327. Paiar F, Cristaudo A, Gonnelli A, Giannini N, Cocuzza P, Montrone S, et al. Radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer: Is it something worth considering in the intensity modulated radiotherapy era? “A narrative review.” *Head Neck.* 2020;42(1):131-7.
328. Epstein JB, Hong C, Logan RM, Barasch A, Gordon SM, Oberle-Edwards L, et al. A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1023-31.
329. Mercadante S, Masedu F, Valenti M, Aielli F. Breakthrough pain in patients with head & neck cancer. A secondary analysis of IOPS MS study. *Oral Oncol.* 2019;95:87-90.
330. Pachon Ibanez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gomez GF, Irlas Rocamora JA, Serrano Aguayo P, Quintana Angel B, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. *Nutr Hosp.* 2018;35(2):428-33.
331. Pathak S, Soni TP, Sharma LM, Patni N, Gupta AK. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Role and Efficacy of Oral Glutamine in the Treatment of Chemo-radiotherapy-induced Oral Mucositis and Dysphagia in Patients with Oropharynx and Larynx Carcinoma. *Cureus.* 2019;11(6):e4855.
332. Kozyreva O. Chemoprevention strategies in head and neck cancer: *Head and Neck Cancer Chemoprevention, Epidemiology and Etiology, Chemoprevention Agents.* 2021 May 19 [Cited 2021 Aug 19]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/855712-overview>

333. Shrotriya S, Agarwal R, Scalafani RA. A perspective on chemoprevention by resveratrol in head and neck squamous cell carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2015;815:33-48.
334. Siemianowicz K, Likus W, Dorecka M, Wilk R, Dziubdziela W, Markowski J. Chemoprevention of head and neck cancer: Does it have only one face? *Biomed Res Int.* 2018;2018:9051854.
335. Majumdar D, Jung KH, Zhang H, Nannapaneni S, Wang X, Amin AR, et al. Luteolin nanoparticle in chemoprevention: in vitro and in vivo anticancer activity. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7(1):65-73.
336. Adulyanon S, Sheiham A. Oral impacts on daily performances. In: Slade GD, ed. *Measuring Oral Health and Quality of life.* Chapel Hill: University of North Carolina, Dental Ecology; 1997. p. 151-9.
337. Breetvelt IS, Van Dam FS. Underreporting by cancer patients: the case of response-shift. *Soc Sci Med.* 1991;32(9):981-7.
338. Jiao M, Hall AE, Nolte L, Piper A, Lisy K, Jefford M. A rapid review of needs assessment tools for post-treatment cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(2):e12764.
339. Lisy K, Langdon L, Piper A, Jefford M. Identifying the most prevalent unmet needs of cancer survivors in Australia: A systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;15(5):e68-78.
340. Nguyen N-TA, Ringash J. Head and Neck Cancer Survivorship Care: A Review of the Current Guidelines and Remaining Unmet Needs. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(8):44.
341. Rogers SN, Barber B. Using PROMs to guide patients and practitioners through the head and neck cancer journey. *Patient Relat Outcome Meas.* 2017;8:133-42.
342. Willis A, Hoffler E, Villalobos A, Pratt-Chapman M. National Cancer Survivorship Resource Center: Implementing Clinical Practice Guidelines for Cancer Survivorship [Internet]. The George Washington University Cancer Institute. Washington, DC; 2016 [Cited 2021 September 15]. Available from: <https://smhs.gwu.edu/gwci/sites/gwci/files/NCSRC%20Providers%20Toolkit%20FINAL.pdf?src=GWCIwebsite>

## ***IX ПРИЛОЗИ***

## **ПРИЛОГ А**

### **SNAP алат за планирање процена потреба преживелих од карцинома главе и врата и њихових неговатеља Survivorship Needs Assessment Planning Tool - SNAP**

Алат за планирање процена потреба преживелих од карцинома главе и врата и њихових неговатеља је развијен за потенцијалну примену у свим здравственим установама које се баве здравственом заштитом и негом пацијената оболелих од карцинома главе и врата. Смернице дате у овим препорукама покривају пет кључних области извештаја америчког Института за медицину, како би се пружиле препоруке за најбољу праксу, наглашавајући улогу коју имају лекари из примарне здравствене заштите, лекари у саставу онколошког тима и неговатељи који брину о преживелима. Препоруке су засноване на тренутним доказима из литературе и односе се на могућности идентификовања физичких и психосоцијалних нежељених исхода лечења карцинома главе и врата, са предложеним начинима њиховог третмана.


Могућности идентификовања физичких и психосоцијалних нежељених исхода карцинома главе и врата и терапије, постижу се применом валидираних инструмената у нашој земљи. У претходно спроведеној студији пресека за идентификацију нежељених исхода лечења, коришћени су Европски генерички инструмент у форми здравствене анкете - EHIS инструмент и валидирани инструменти Европске организације за истраживање и лечење карцинома - EORTC. Студија је валидирала инструмент за процену утицаја стања оралног здравља - OHIP 14 за пацијенте са карциномом главе и врата. Сви примењени инструменти се налазе у прилогу докторске дисертације.

Могуће препреке за имплементацију SNAP алата укључују потребу да се повећа свест о важности препорука и смерница за свакодневну клиничку праксу међу свим субјектима здравствене заштите, односно и лекара и медицинских техничара, психолога, логопеда и социјалних радника и коначно пацијената и њихових неговатеља, као и да се пруже одговарајуће услуге у условима ограничених људских и материјалних ресурса.

#### **Надзор ремисије карцинома главе и врата и скрининг других примарних карцинома**

Подразумева редовне контроле пацијената, праћење ремисије болести, едукацију пацијената током контрола и скрининг других примарних карцинома. Сажетак препорука за надзор ремисије карцинома главе и врата и скрининг других примарних карцинома, приказан је у Табели 1.

Табела 1. Надзор ремисије КГВ и скрининг других примарних карцинома (ауторска илустрација)

	<p>Надзор ремисије КГВ и брзо откривање других примарних карцинома</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индивидуализовати пратећу клиничку негу преживелих КГВ пацијената на основу животне доби, дијагнозе и спроведене терапије</li> <li>• Обавити детаљну анамнезу и клинички преглед према распореду на основу ризика од појаве рецидива болести:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Сваких 1-3 месеца током прве године после примарне терапије</li> <li>○ Сваких 2-6 месеци током друге године</li> <li>○ Сваких 4-8 месеци у периоду између 3 и 5 година после завршене терапије</li> <li>○ Једном годишње након пет година од завршене терапије</li> </ul> </li> <li>• Потврдити континуиране контролне посете са максилофацијалним и оториноларинголошким онколозима ради циљаних прегледа главе и врата</li> <li>• Едуковати пацијенте током контролних прегледа о знацима и симптомима локалног рецидива и уколико су симптоми присутни, упутити их онкологу којих је лечио</li> <li>• Скрининг карцинома плућа обавити у складу са препорукама за годишње прегледе</li> <li>• Рано откривање других примарних карцинома главе и врата и једњака, обавити у складу са препорукама за скрининг пацијената са повећаним ризиком</li> <li>• Скрининг за друге карциноме обавити у складу са препорукама за рано откривање карцинома у општој популацији</li> </ul>	

Извор: Willis A, Hoffler E, Villalobos A, Pratt-Chapman M. National Cancer Survivorship Resource Center: Implementing Clinical Practice Guidelines for Cancer Survivorship. The George Washington University Cancer Institute. Washington, DC; 2016.

### **Процена и контрола над физичким и психосоцијалним дугорочним и касним секвелама карцинома главе и врата и терапије**

Препоручује се да лекари из примарне здравствене заштите приликом сваке контролне посете пацијената, процене дугорочне и касне ефекте карцинома главе и врата и терапије.

Сажетак дугорочних и касних нежељених ефеката терапије представљен је у Табели 2. Сажетак је добијен сумацијом нежељених исхода терапије претходно спроведене студије пресека и других најчешћих исхода лечења према изводу Америчког удружења за борбу против рака, а који нису анализирани спроведеном студијом. Сажетак управљања нежељеним исходима карцинома главе и врата, према препорукама Америчког удружења за борбу против рака и Џорџ Вашингтон Института за карцином, представљен је у Табели 3.

Извор; Табела 3: Willis A, Hoffler E, Villalobos A, Pratt-Chapman M. National Cancer Survivorship Resource Center: Implementing Clinical Practice Guidelines for Cancer Survivorship. The George Washington University Cancer Institute. Washington, DC; 2016.

Табела 2. Дугорочни и касни нежељени ефекти терапије

<b>Сажетак дугорочних и касних нежељених ефеката терапије</b>	
<b>Дугорочни ефекти</b> настају на почетку терапије и перзистирају	<b>Касни ефекти</b> настају после завршетка терапије
<b>Нежељени ефекти хируршког лечења (операција/дисекција врата/ларингектомија)</b>	
<p><i>Функција раменог појаса</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ограничена покретљивост рамена*</li> <li>• бол</li> </ul> <p><i>Оралне компликације</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ксеростомија</li> <li>• лепљива пљувачка</li> <li>• дисфагија</li> <li>• губитак апетита</li> <li>• оралне инфекције*</li> </ul> <p><i>Мишићноскелетне компликације</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тризмус</li> <li>• ограничена покретљивост врата*</li> <li>• болови у врату (миофасцијални бол)</li> <li>• стриктуре структура главе и врата*</li> <li>• губитак телесне тежине</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• абнормалности кранијалних* нерава</li> <li>• лимфедем*</li> <li>• неуропатије*</li> <li>• цервикална радикулопатија*</li> </ul>
<b>Нежељени ефекти радиотерапије (IMRT<sup>1</sup>, RT<sup>2</sup> медијастинума)</b>	
<p><i>Орофарингеалне компликације</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ксеростомија</li> <li>• лепљива пљувачка</li> <li>• дисфагија</li> </ul>	<p><i>Компликације чула вида*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• прематурна (прерана) катаракта</li> </ul>

<sup>1</sup> IMRT-интензитет модулисана радиотерапија (eng. Intensity modulated radiation therapy)

<sup>2</sup> RT-радиотерапија



<p><i>Неуромишићни ефекти</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• цервикална дистонија*</li> <li>• тризмус</li> </ul> <p><i>Скелетномишићне компликације</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дисфункција рамена*</li> <li>• губитак телесне тежине</li> </ul> <p><i>Кожне промене*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• радијациони дерматитис</li> </ul> <p><i>Лимфоваскуларне компликације*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфедем</li> </ul> <p><i>Оралне компликације</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ксеростомија</li> <li>• лепљива пљувачка</li> <li>• отежано гутање</li> <li>• кашаљ</li> <li>• оралне инфекције*</li> </ul>	<p><i>Кардиоваскуларни нежељени ефекти*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• каротидна опструкција</li> <li>• инсуфицијенција баро рецептора</li> </ul> <p><i>Орофарингеалне компликације</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ксеростомија</li> <li>• дисфагија</li> <li>• дизартрија</li> </ul> <p><i>Плућне компликације*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фиброза плућа</li> </ul> <p><i>Неуромускуларни ефекти</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• цервикална дистонија*</li> <li>• тризмус</li> <li>• брахијална плексопатија*</li> <li>• цервикална радикулопатија*</li> </ul> <p><i>Скелетномишићне компликације</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• остеорадионекроза*</li> <li>• миофасцијални бол</li> <li>• губитак телесне тежине</li> </ul> <p><i>Лимфоваскуларни ефекти*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфедем</li> <li>• каротидна стеноза</li> </ul> <p><i>Компликације са чулима (сензорни нежељени ефекти)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• губитак слуха*</li> <li>• проблеми са видом*</li> <li>• измењен укус или губитак укуса</li> <li>• измењен мирис или губитак мириса</li> </ul>
<p><b>Нежељени ефекти хемиотерапије</b></p>	
<p><i>Неуромускуларни ефекти*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• сензорна/моторна неуропатија</li> <li>• сензорна атаксија</li> <li>• дисфункција хода</li> <li>• вертиго (вртоглавица)</li> </ul> <p><i>Други ефекти*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• напади врућине (валунзи) и прекомерно знојење</li> </ul>	<p><i>Неуромускуларни ефекти*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• срчане абнормалности, кардиомиопатија</li> </ul> <p><i>Други ефекти*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• остеопороза/патолошке фрактуре кости</li> <li>• метаболички синдром</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• повећање телесне тежине/абдоминална гојазност</li> <li>• умор (CFS<sup>3</sup>)/умањена животна активност</li> <li>• анемија</li> <li>• суве очи (синдром сувог ока)</li> <li>• алопеција</li> <li>• мучнина и повраћање</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кардиоваскуларна обољења (потенцијално повећан ризик за настанак инфаркта миокарда)</li> <li>• дијабетес, смањена осетљивост на инсулин и оралне антидијабетике</li> <li>• повећање ниво холестерола у серуму</li> <li>• таложење масних наслага и губитак мишићне масе</li> <li>• венска тромбоемболија</li> <li>• вертиго (вртоглавица)</li> <li>• когнитивна дисфункција</li> </ul>
<b>Општи психолошки дугорочни и касни нежељени ефекти</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• депресија</li> <li>• дистрес (мултифакторијално непријатно искуство психолошке, социјалне и/или духовне природе)</li> <li>• забринутост и анксиозност</li> <li>• страх од поновног оболевања (рецидива болести)*</li> <li>• забринутост због болова</li> <li>• бриге о крају живота (умирање и смрт)*</li> <li>• промене у сексуалности и жеље за сексом</li> <li>• забринутост у вези са физичким изгледом и сопственом „сликом тела“ (секундарни ефекти после операције/ларингектомије, радиотерапије)</li> <li>• изазови у вези са имиџем о себи (суочавање са изазовима у погледу самопоштовања и слике тела)</li> <li>• односи са партнером, другим особама и друге потешкоће у социјалној (друштвеној) улози</li> <li>• проблеми везани за повратак на посао и финансијске потешкоће</li> </ul>	



\* Америчко удружење за борбу против рака (eng. ASC - American Cancer Society)



Извор: Willis A, Hoffler E, Villalobos A, Pratt-Chapman M. National Cancer Survivorship Resource Center: Implementing Clinical Practice Guidelines for Cancer Survivorship. The George Washington University Cancer Institute. Washington, DC; 2016.

---

<sup>3</sup> Умор (eng. CFS - Chronic fatigue syndrome)

Табела 3. Сажетак процена и третирања физичких и психосоцијалних дугорочних и касних ефеката КГВ терапије (ауторске илустрације)

	<p align="center"><b>Мишићноскелетни и неуромускуларни ефекти</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обратити ти се специјалистима физикалне медицине и стоматологије како би се предупредио и/или третирао тризмус. Према индикацијама, ординирати неуростабилизаторе и лекове против болова и спазма мишића.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити постојање парализе акцесорног нерва (XI кранијални нерв) и уколико је евидентна, упутити пацијента специјалисти физикалне медицине ради рехабилитације раменог појаса и унапређења опсега покрета мишића; у случајевима комплексније клиничке слике, упутити пацијента на експертско конзилијарно мишљење</li> <li>• Проценити постојање цервикалне дистоније, мишићног спазма и неуропатије и уколико су присутни знаци и симптоми, упутити пацијента на свеобухватну неуромускулоскелетну рехабилитацију</li> <li>• Ординирати неуростабилизаторе као што су су прегабалин (капсуле 75/150 мг), габапентин (неуронтин капсуле, 300 мг) или дулоксетин (таита/тева капсуле 30/60 мг) или упутити пацијента код специјалисте ради контроле боле и спазма ињекцијама ботулинског токсина тип А у погођене мишиће</li> <li>• Проценити постојање бола и дисфункције раменог појаса након дисекције врата</li> <li>• После завршене онколошке терапије вршити редовне процене функције раменог појаса и одредити снагу и опсег покрета мишића рамена. Уколико се установе знаци болног рамена, упутити пацијента одговарајућем специјалисти који би требао да умањи болове и инвалидност и побољша опсег покрета раменог појаса адекватном терапијом</li> </ul>	 <p align="center"><b>Акт гутања</b></p>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити жалбе пацијената на дисфагију, постпрандијални кашаљ, необјашњиви губитак телесне тежине, осећај горушице и/или пнеумонију и сходно потреби упутити код искусног специјалисте ради инструменталне евалуације акта гутања, процене и третирања могуће аспирације</li> <li>• Установити да ли постоје могуће психосоцијалне препреке у решавању проблема са гутањем и упутити пацијенте код одговарајућег специјалисте уколико препреке постоје</li> <li>• Упутити пацијента код специјалисте логопеда на видеофлуороскопију као тест првог избора ако постоји сумња на стенозу услед високог степена коегзистирајуће дисфагије</li> <li>• У случају дијагностиковане стенозе једњака упутити пацијента код гастроентеролога/грудног хирурга ради езофагеалне дилатације</li> </ul>

	<p align="center"><b>Губитак слуха, вертиго, вестибуларна неуропатија</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити постајање губитка слуха, појаве вртоглавице или вестибуларне неуропатије узроковане терапијом за карцином и према индикацијама упутити пацијента код специјалисте аудиолога</li> <li>• Извршити клиничку процену пацијената са историјом изложености ототоксичним лековима, за хронични потенцијално прогресивни сензоринеурални губитак слуха</li> </ul>	
	<p align="center"><b>ГЕРБ</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пратити развој или погоршање гастроезофагеалне рефлуксне болести</li> <li>• Пружити савете и информације о повећаном ризику за настанак карцинома једњака и повезаних симптома</li> <li>• Препоручити коришћење инхибитора протонске пумпе или антацида, спавање на дуплом јастуку или високом узглављу, не узимање хране и пића три сата пре спавања,</li> <li>• Саветовати престанак пушења и конзумирања алкохола</li> <li>• Упутити пацијента код гастроентеролога уколико се симптоми не повуку после примене наведеног</li> </ul>	

	<p align="center"><b>Лимфедем</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити развој лимфедема клиничким прегледом и тестовима мерења или упућивањем на ендоскопску евалуацију мукозног едема орофаринкса и ларинкса и друге радиографске процедуре</li> </ul> <p>Упутити пацијента специјалисти физијатру ради третмана који се састоји од мануелне лимфне дренаже и, ако се толерише, компресивног бандажирања</p>	
	<p align="center"><b>Хронични умор</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити постојање хроничног умора и третирати сваки узрочни фактор, укључујући анемију, тироидну и кардијалну дисфункцију</li> <li>• Понудити лечење и/или дати савете о факторима који могу утицати на присуство хроничног умора, као што су поремећаји расположења, поремећај спавања, присуство бола и др.</li> <li>• Препоручити редовно бављење физичким активностима и по потреби упутити пацијенте на когнитивно бихејвиоралну терапију (КБТ)</li> </ul>	

	<p style="text-align: center;"><b>Дисгеузија</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити постојање поремећаја или губитка чула укуса</li> <li>• Упутити пацијента сходно потребама, код регистрованог нутриционисте ради добијања савета о исхрани, начину припремања хране, проширењу опција и избора намирница</li> </ul>	
	<p style="text-align: center;"><b>Тироидна жлезда</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити постојање хипотиреозидизма</li> <li>• Евалуирати функцију тироидне жлезде на сваких 6 до 12 месеци лабораторијским одређивањем нивоа TSH хормона</li> </ul>	
	<p style="text-align: center;"><b>Поремећаји спавања, опструктивна апнеја</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Урадити рано откривање поремећаја спавања испитивањем пацијената и њихових партнера о хркању током спавања и симптомима апнеје</li> <li>• Упутити пацијента код сомнолога ради испитивања поремећаја сна и полисомнографије, у случају да се сумња на опструктивну апнеју</li> <li>• Третирати поремећај спавања исто као и код опште (здраве) популације</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Препоручити коришћење назалних деконгестива, назалних фластера, употребу хладних собних овлаживача ваздуха и спавање на високом узглављу</li> <li>• Упутити пацијента код стоматолога ради провере ретенције и стабилности постојећих зубних протеза и савета о одржавању протеза</li> </ul>	
	<p style="text-align: center;"><b>Говор, глас</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити да ли постоје поремећаји говора</li> <li>• Упутити пацијената код искусног логопеда у случају да постоје поремећаји у комуникацији</li> <li>• Неуропатије кранијалних нерава изазване зрачењем, могу проузроковати одложено погоршање функције говора и/или гласа код дугорочно преживелих пацијената</li> </ul>	
	<p style="text-align: center;"><b>Изглед тела и самопоуздање</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проценити да ли пацијенти имају проблема у вези са својим изгледом и самопоуздањем</li> <li>• Сходно потреби упутити на психосоцијалну терапију</li> </ul>	



### Дистрес, депресија и анксиозност

- Периодично, три месеца после завршеног лечења и потом најмање једном годишње, проценити да ли пацијент пати од дистреса, депресије и/или анксиозности употребом валидираног инструмента
- У случају да постоје изражени симптоми, понудити саветовање и/или фармакотерапију и/или упутити пацијента код психијатра/психолога
- У случају потребе упутити пацијента код специјалисте за ментално здравље који се бави проблемима квалитета живота, проблемима у вези повратка на посао и др.



### Орално здравље


- Саветовати редовне стоматолошке контроле и нагласити да одговарајућа превентивна нега може да спречи појаву каријеса зуба и болести десни
- Саветовати престанак пушења и избегавање конзумирања: алкохола (укључујући и течности за испирање уста на бази алкохола), зачињене и абразивне хране, екстремно врућих напитака, пића која садрже шећер, киселих и цитрусних напитака и жвакање жвака.
- Упутити пацијента код стоматолога специјализованог за негу онколошких болесника (специјалиста оралне медицине и пародонтологије) на детаљан преглед

- Саветовати да пацијенти одлазе на редовну стоматолошку терапију и следе упутства специјалисте стоматолога, и објаснити да је провера степена гингивалног припоја саставни део неге зуба
- Саветовати исхрану са ниским уносом сахарозе као и избегавање кофеина, зачињене и киселе хране, конзумирање флуорисане воде за пиће
- Пратити отицање и/или болове у вилици као могућих знакова остеорадионекрозе
- У зависности од индикација ординирати антибиотике широког спектра дејства и испирање уста раствором хлорхексидин глуконата
- Проценити развој оралне кандидијазе и ако је присутна ординирати одговарајућу терапију
- Посебно пратити и проценити пацијенте високог ризика:
  - пацијенти са лошом оралном хигијеном
  - пацијенти са једном или више хроничних болести (аутоимунска обољења, дијабетес, лош нутритивни статус, конзумирање алкохола и дувана, лоше опште здравствено стање)
  - пацијенти лечени радио и хемиотерапијом, који су у ризику од настанка дугорочне ксеростомије и губитка гингивалног припоја зуба
  - пацијенти код којих је ксеростомија индукована лековима (антихолинергици, антихипертензивни, антихистаминици, неуролошки лекови)
  - пацијенти код којих је учињена хируршка екстирпација пљувачних жлезда и подвезивање саливарних дуктуса
  - пацијенти код којих је спроведена радиотерапија усне дупље и пљувачних жлезда, те су у повећаном ризику од настанка остеорадионекрозе

## Промоција (унапређење) здравља

Унапређење здравља пацијената са карцином главе и врата подразумева доступност информација и ресурса, као и стратегије за превенцију, третман и контролу болести. Сажетак смерница промоције здравља пацијената са карциномом главе и врата, представљен је у Табели 4.

Табела 4. Промоција здравља (ауторска илустрација)

	Унапређење здравља
<ul style="list-style-type: none"><li>• Комуницирати са пацијентом</li><li>• Обезбедити све потребне информације у вези са лечењем и нежељеним ефектима терапије и упутити пацијенте на одговарајуће ресурсе како би се задовољиле идентификоване потребе</li><li>• Саветовати како да се достигне и одржава здрава телесне тежина</li><li>• Код пацијената код којих постоји ризик од кахексије, саветовати о стратегијама исхране како би се постигла здрава телесна тежина</li><li>• У случају гојазности саветовати ограничење уноса високо калоричне хране и пића</li><li>• Саветовати редовну физичку активност:<ul style="list-style-type: none"><li>○ умерена физичка активност најмање 150 минута недељно, или</li><li>○ интензивна аеробна физичка активност најмање 75 минута недељно (вожња бицикла, брзи ход и сл.)</li></ul></li><li>• Саветовати здрав начин исхране која је богата свежим воћем и поврћем, посним месом, рибом, житарицама од целог зрна, а сиромашна засићеном мастима и индустријским шећерима</li><li>• Идентификовати пушаче и саветовати да престану са навиком пушења. Пружити корисне савете и/или упутити на саветовање о остављању дувана и дуванских производа</li><li>• Саветовати избегавање конзумирања алкохолних пића</li><li>• Саветовати о бризи здравља уста и зуба, редовним посетама и контролама стоматолога, правовременим интервенисањем у случају оралних проблема и о важности непрекорне оралне хигијене</li></ul>	

Извор: Willis A, Hoffer E, Villalobos A, Pratt-Chapman M. National Cancer Survivorship Resource Center: Implementing Clinical Practice Guidelines for Cancer Survivorship. The George Washington University Cancer Institute. Washington, DC; 2016.

## Координација неге

Не постоје јасне препоруке за заједничку негу и третирање пацијената са карциномом главе и врата после завршетка активне терапије. Оптимално време за транзицију са онкологије на примарну здравствену заштиту није познато и треба да се заснива на индивидуалном профилу ризика, експертизи онколога лекара који је пружао терапију и доступност ресурса. Сажетак мера, представљен је у Табели 5.

Табела 5. Координација неге (ауторска илустрација)

	<h3>Координација неге</h3>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Посаветујте се са онколошким тимом и затражите историју болести пацијента са спроведеном терапијом и планом неге преживелих</li><li>• Одржавајте све време комуникацију са онколошким тимом током дијагнозе, лечења и пост-терапијске неге преживелих, како би сте били сигурни да је здравствена нега и заштита заснована на доказима и добро координисана</li><li>• Обратите се стоматологу ради дијагнозе и лечења каријеса зуба, пародонталних обољења и других интраоралних стања укључујући мукозитис и оралне инфекције и комуницирајте са стоматологом о даљим препорукама и едукацији пацијената</li><li>• Координирајте здравствену заштиту са другим специјалистима, у вези са коморбидитетима, симптомима и исходима</li><li>• Подстичите укључивање неговатеља, супружника или партнера у здравствену негу и подршку КГВ пацијената</li></ul>	

Извор: Willis A, Hoffer E, Villalobos A, Pratt-Chapman M. National Cancer Survivorship Resource Center: Implementing Clinical Practice Guidelines for Cancer Survivorship. The George Washington University Cancer Institute. Washington, DC; 2016.



## **ПРИЛОГ Б**

**ИНФОРМАЦИЈА ЗА ПАЦИЈЕНТА/ИСПИТАНИКА О УЧЕШЋУ У  
ИСТРАЖИВАЊУ**

## Информација за пацијента/испитаника о учешћу у истраживању

Поштовани господине/госпођо,

За потребе докторског рада, аутора Др Милана Тешића, под називом „Утицај демографских, соци-економских и бихејвиоралних фактора ризика, клиничких карактеристика обољења и терапијских модалитета на исход лечења карцинома главе и врата“, а у Служби за ОРЛ и МФХ КБЦ-а Земун, спроводи се истраживање о малигним туморима главе и врата, те току обољења и начину лечења. Пошто ваша болест припада овој групи обољења, Ви испуњавате услове да се прикључите испитивању, те Вас молим да узмете учешће.

Наиме, пацијенти са дијагностикованим карциномом главе и врата су јединствени због везе са потенцијално негативним утицајем како тумора, тако и терапијске процедуре на квалитет живота. Карцином главе и врата утиче на структуре које су неопходне за свакодневне нормалне функције као што су жвакање, гутање, говор, а и сама терапија ових обољења утиче на исте функције, које се потом одражавају на благостање појединца, његову радну способност и укупни квалитет живота. Зато постоји посебан интерес у процени квалитета живота само-оценом сопственог здравља. На тај начин, пацијенти постају центар и активни учесници у процесу одлучивања о терапији и начину лечења, што може допринети унапређењу система здравствене заштите и послужити као основ за даља истраживања и едукацију здравствених радника.

Овим испитивањем покушаћемо да одредимо како болест утиче на вашу физичку, емоционалну и друштвену димензију здравља и тиме указати који чиниоци доприносе лошијем исходу квалитета живота појединца.

О резултатима истраживања биће те обавештени. Сви добијени резултати који се односе на испитивање моћи ће да се користе само у научним публикацијама, али без откривања Вашег идентитета. Ваше учешће у истраживању је добровољно. Ако одбијете да у њему учествујете то неће имати никаквог утицаја на однос Вашег лекара према Вама, као и на даљи ток Вашег лечења. Наша обавеза је да, уколико увидимо да би истраживање могло да има било какав штетан утицај на ваше здравље, да Вас о томе обавестимо те да га прекинемо.

Од овог истраживања не би требало да очекујете никакву материјалну корист осим евентуалне користи за Ваше здравље. Са друге стране, нећете имати материјалних издатака за предвиђено истраживање.

Унапред се захваљујем на сарадњи,

Др Милан Тешић

## **ПРИЛОГ В**

**ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ИСПИТАНИКА/ПАЦИЈЕНТА ДА СЕ  
УКЉУЧИ У ИСТРАЖИВАЊЕ**

## ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ИСПИТАНИКА/ПАЦИЈЕНТА ДА СЕ УКЉУЧИ У ИСТРАЖИВАЊЕ

Ја \_\_\_\_\_ сам у потпуности упознат/а о сврси и  
(име и презиме)

начину истраживања које ће се спровести у оквиру докторског рада под називом „Утицај демографских, социо-економских и бихејвиоралних фактора ризика, клиничких карактеристика обољења и терапијских модалитета на исход лечења карцинома главе и врата“.

Прочитао/ла сам информацију о планираном испитивању. Упознат/а сам да је моје укључивање у испитивање сасвим добровољно и да по сопственој жељи могу да одустанем од истог у сваком тренутку без икаквих последица. Објашњено ми је да ће сви добијени подаци бити поверљиви и да ће се користити искључиво у научне сврхе. Од учествовања у овом истраживању, сем евентуалне здравствене, не очекујем другу корист.

Потврђујем да су подаци које сам дао лекару тачни.

Потпис испитаника:

датум:

шифра:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ПРИЛОГ Г

Европски генерички инструмент у форми здравствене анкете (EHIS упитник)

- Упитник за становништво узраста 15г. и више - самопопуњавање
- Упитник за становништво узраста 15г. и више - интервју

MINISTARSTVO ZDRAVLJA  
REPUBLIKA SRBIJA

**ISTRAŽIVANJE ZDRAVLJA  
STANOVNIŠTVA  
SRBIJE**

**PREDLOG SADRŽAJA UPITNIKA  
za stanovništvo uzrasta  
15 godina i više - samopopunjavanje**

Ovaj dokument predstavlja predlog sadržaja Upitnika za sprovođenje Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. godine u populaciji uzrasta 15 godina i više – samopopunjavanje.

Predlog sadržaja upitnika su sačinile dr Jasmina Grozdanov i dr Maja Krstić u okviru pripreme istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. Korišćene su sve preporuke iz osnovnih metodoloških materijala koji se odnose na Evropsko istraživanje zdravlja (European Health Interview Survey-EHIS), a bili su dostupni u periodu juli-decembar 2012. godine (prilog 1–6 u EHIS materijalima):

1. European Health Interview Survey Manual, EHIS wave 2 (verzija 31.08.2012.)
2. EHIS wave 2 – Order of modules and sections (verzija 06.01.2012.)
3. European Health Interview Survey, EHIS wave 2, Conceptual guidelines and instructions (verzije 28.06.2012., 16.11.2012., 21.12.2012.)
4. European Health Interview Survey, EHIS wave 2, Model questionnaire (verzije 28.06.2012., 16.11.2012., 21.12.2012.)
5. Implementing core variables in EU social surveys, Methodological guidelines, 2011
6. EHIS Implementing Regulation (verzija 19.10.2012.)

Ostali najvažniji korišćeni materijali i preporuke: Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije (Ministarstvo zdravlja RS, 2006.) ECHI – kratka lista indikatora (ECHIM, 2012.), istraživanje Finbalt Health Monitor (THL, 2012.), STEP-wise approach to Surveillance – faktori rizika (SZO, 2008.), Demografsko-zdravstveno istraživanje (USAID: DHS, 2012.), Glavni indikatori za globalno praćenje odgovora na AIDS (UNAIDS, 2012.), Globalno istraživanje o pušenju odrasle populacije (SZO, CDC: GATS, 2011.), European Health Examination Survey (EHES, 2011.).

## UPITNIK ZA SAMOPOPUNJAVANJE

Na pitanja u ovom upitniku odgovarate samostalno. Pre davanja odgovora, veoma pažljivo pročitajte pitanje i sve ponuđene odgovore. Obeležavate samo jedan odgovor osim u slučaju kada je naznačeno da je moguće dati više odgovora!

Vaš odgovor obeležavate tako što upisujete **X** u zatvorenu kućicu  ili odgovarajući broj u otvorene kućice     .

Ukoliko pored odgovora koji ste obeležili **ne stoji znak "→" (strelica)**, **prelazite na sledeće pitanje**.

**Strelica "→"** pored Vašeg odgovora **upućuje na sledeće pitanjena koje treba da pređete**.

Vaši odgovori su poverljivi, stoga Vas molimo da date iskrene odgovore!

### HIGIJENSKE NAVIKE

#### **HN.1 Koliko često perete ruke nakon ulaska u kuću?**

- Uvek  1
- Skoro uvek  2
- Ponekad  3
- Skoro nikad  4
- Nikad  5

#### **HN.2 Koliko često perete ruke pre jela?**

- Uvek  1
- Skoro uvek  2
- Ponekad  3
- Skoro nikad  4
- Nikad  5

#### **HN.3 Koliko često perete ruke posle upotrebe WC-a (nužnika)?**

- Uvek  1
- Skoro uvek  2
- Ponekad  3
- Skoro nikad  4
- Nikad  5

#### **HN.4 Koliko često perete zube?**

- Više od jednom dnevno  1
- Jednom dnevno  2
- Povremeno  3
- Nikad  4
- Nemam svoje zube ni protezu  5



**HN.5 Koliko puta ste se tokom prethodne nedelje kupali ili tuširali?**

- Svaki dan  1  
4-6 puta  2  
2-3 puta  3  
Jednom  4  
Nijednom  5

**PUŠENJE**

**PU.1 Da li ste ikad pušili?**

- Da  1  
Ne  2 → PREDITE NA PITANJE AL.1

**PU.2 Da li sada pušite?**

- Da, svakodnevno  1  
Da, povremeno  2  
Ne  3 → PREDITE NA PITANJE AL.1

**PU.3 Koju vrstu duvanskih proizvoda uglavnom koristite?**

MOGUĆ JE SAMO JEDAN ODGOVOR.

- Cigarete (fabrički proizvedene ili samostalno zavijene)  1  
Cigare  2  
Duvan za lulu  3  
Drugo  4
- } PREDITE NA PITANJE PU.5

**PU.4 Koliko cigareta prosečno popušite u toku jednog dana?**

Broj cigareta:

- Ne pušim svakodnevno  0

**PU.5 Da li ste u toku prethodnih 12 meseci pokušali da prestanete da pušite?**

- Da  O1  
Ne  O2

**PU.6 Da li Vam je tokom prethodnih 12 meseci lekar ili drugi zdravstveni radnik savetovao da prestanete da pušite?**

- Da  O1  
Ne  O2

### UPOTREBA ALKOHOLA

**AL.1 Koliko često ste tokom prethodnih 12 meseci pili alkoholna pića (pivo, vino, žestoka pića, koktele, likere, alkoholna pića iz kućne/domaće proizvodnje...)?**

- |   |                          |                   |
|---|--------------------------|-------------------|
| Svaki dan ili skoro svaki dan                       | <input type="radio"/> O1 |                   |
| 5 - 6 dana u nedelji                                | <input type="radio"/> O2 |                   |
| 3 - 4 dana u nedelji                                | <input type="radio"/> O3 |                   |
| 1 - 2 dana u nedelji                                | <input type="radio"/> O4 |                   |
| 2 - 3 dana mesečno                                  | <input type="radio"/> O5 | } PREDITE NA AL.6 |
| Jednom mesečno                                      | <input type="radio"/> O6 |                   |
| Manje od jednom mesečno                             | <input type="radio"/> O7 |                   |
| Ne u proteklih 12 meseci, jer više ne pijem alkohol | <input type="radio"/> O8 | } PREDITE NA SE.1 |
| Nikada, ili nekoliko gutljaja, u svom životu        | <input type="radio"/> O9 |                   |

**AL.2 Od PONEDELJKA do ČETVRTKA, koliko dana od ta 4 dana obično pijete alkoholna pića?**

- Sva četiri dana  O1
- 3 od 4 dana  O2
- 2 od 4 dana  O3
- 1 od 4 dana  O4
- Ni jedan od 4 dana  O5 → PREDITE NAPITANJE AL.4

**AL.3 Od PONEDELJKA do ČETVRTKA, koliko prosečno dnevno popijete alkoholnih pića?**

U OVOM DELU UPITNIKA, OD VAS SE OČEKUJE DA NAM ODGOVORITE NA PITANJA O VAŠOJ UPOTREBI ALKOHOLNIH PIĆA NA OSNOVU STANDARDNIH ČAŠA, ODNOSNO ČAŠA KOJE SE KORISTE U UGOSTITELJSTVU. MOLIMO VAS DA IMATE U VIDUKOLIČINE STANDARDNIH PIĆA NAVEDENE NA SLICIKADA PROCENJUJETE BROJ PIĆA KOJI VI PIJETE.



- 16 ili više pića dnevno  O1
- 10-15 pića dnevno  O2
- 6 - 9 pića dnevno  O3
- 4 - 5 pića dnevno  O4
- 3 pića dnevno  O5
- 2 pića dnevno  O6
- 1 piće dnevno  O7
- 0 pića dnevno  O8

**AL.4 Od PETKA do NEDELJE, koliko dana od ta 3 dana obično pijete alkoholna pića?**

- |                    |   |
|--------------------|---|
| Sva tri dana       | <input type="radio"/> O1                          |
| 2 od 3 dana        | <input type="radio"/> O2                          |
| 1 od 3 dana        | <input type="radio"/> O3                          |
| Ni jedan od 3 dana | <input type="radio"/> O4 → PREDITENA PITANJE AL.6 |

**AL.5 Od PETKA do NEDELJE, koliko prosečno dnevno popijete alkoholnih pića?**

MOLIMO VAS DA KORISTITE VREDNOSTI NAVEDENE NA SLICI ISPOD PITANJA AL.3 KADA PROCENJUJETE BROJ PIĆA KOJI VI PIJETE.

- |                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| 16 ili više pića dnevno | <input type="radio"/> O1 |
| 10-15 pića dnevno       | <input type="radio"/> O2 |
| 6 - 9 pića dnevno       | <input type="radio"/> O3 |
| 4 - 5 pića dnevno       | <input type="radio"/> O4 |
| 3 pića dnevno           | <input type="radio"/> O5 |
| 2 pića dnevno           | <input type="radio"/> O6 |
| 1 piće dnevno           | <input type="radio"/> O7 |
| 0 pića dnevno           | <input type="radio"/> O8 |

**AL.6 Koliko često se tokom prethodnih 12 meseci dešavalo da popijete 6 ili više pića koja sadrže alkohol u toku jedne prilike (na primer, u toku zabave, uz jelo, u toku večeri provedene sa prijateljima, sami kod kuće ...)?**

- |                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| Svaki dan ili skoro svaki dan | <input type="radio"/> O1 |
| 5 - 6 dana u nedelji          | <input type="radio"/> O2 |
| 3 - 4 dana u nedelji          | <input type="radio"/> O3 |
| 1 - 2 dana u nedelji          | <input type="radio"/> O4 |
| 2 - 3 dana u mesecu           | <input type="radio"/> O5 |
| Jednom mesečno                | <input type="radio"/> O6 |
| Manje od jednom mesečno       | <input type="radio"/> O7 |
| Ne u prethodnih 12 meseci     | <input type="radio"/> O8 |
| Nikada u životu               | <input type="radio"/> O9 |

MINISTARSTVO ZDRAVLJA  
REPUBLIKA SRBIJA

**ISTRAŽIVANJE ZDRAVLJA  
STANOVNIŠTVA  
SRBIJE**

**PREDLOG SADRŽAJA UPITNIKA  
za stanovništvo uzrasta  
15 godina i više - intervju**

Ovaj dokument predstavlja predlog sadržaja Upitnika za sprovođenje Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. godine u populaciji uzrasta 15 godina i više – intervju licem u lice.

Predlog sadržaja upitnika su sačinile dr Jasmina Grozdanov i dr Maja Krstić u okviru pripreme Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. Korišćene su sve preporuke iz osnovnih metodoloških materijala koji se odnose na Evropsko istraživanje zdravlja (European Health Interview Survey-EHIS), a bili su dostupni u periodu juli-decembar 2012. godine (prilog 1–6 u EHIS materijalima):

1. European Health Interview Survey Manual, EHIS wave 2 (verzija 31.08.2012.)
2. EHIS wave 2 – Order of modules and sections (verzija 06.01.2012.)
3. European Health Interview Survey, EHIS wave 2, Conceptual guidelines and instructions (verzije 28.06.2012., 16.11.2012., 21.12.2012.)
4. European Health Interview Survey, EHIS wave 2, Model questionnaire (verzije 28.06.2012., 16.11.2012., 21.12.2012.)
5. Implementing core variables in EU social surveys, Methodological guidelines, 2011 EHIS Implementing Regulation (verzija 19.10.2012.)

Ostali najvažniji korišćeni materijali i preporuke: Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije (Ministarstvo zdravlja RS, 2006.) ECHI – kratka lista indikatora (ECHIM, 2012.), istraživanje Finbalt Health Monitor (THL, 2012.), STEP-wise approach to Surveillance – faktori rizika (SZO, 2008.), Demografsko-zdravstveno istraživanje (USAID: DHS, 2012.), Glavni indikatori za globalno praćenje odgovora na AIDS (UNAIDS, 2012.), Globalno istraživanje o pušenju odrasle populacije (SZO, CDC: GATS, 2011.), European Health Examination Survey (EHES, 2011.).

**Napomena:** Dodatna dokumentacija (kartice, obrasci, itd.) sastavni je deo ovog upitnika i mora se koristiti u cilju adekvatno harmonizovane implementacije Istraživanja u skladu sa predstojećim Evropskim istraživanjem zdravlja.

## MODUL OSNOVNE KARAKTERISTIKE

### OK.1 Da li ste rođeni:

- u Srbiji ili  O1
- u zemlji članici EU ili  O2
- u zemlji koja nije članica EU?  O3

### OK.2 Da li imate državljanstvo?

- Srbije ili  O1
- zemlje članice EU ili  O2
- zemlje koja nije članica EU  O3
- dvojno državljanstvo  O4
- bez državljanstva  O5

### OK.3 Kakav je Vaš bračni status?

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** OZNAČITI PRVI ODGOVOR KOJI ODGOVARA

- Nikad se nisam ženio/udavala niti živio/la u vanbračnoj zajednici  O1
- U braku/ vanbračnoj zajednici  O2
- Udovac/ica ili se vanbračna zajednica završila smrću partnera(nisam se ponovo ženio/udavala ni stupao/la u vanbračnu zajednicu)  O3
- Razveden/a ili se vanbračna zajednica završila razlazom (nisam se ponovo ženio/udavala ni stupao/la u vanbračnu zajednicu)  O4

### OK.4 Koja je najviša škola koju ste završili?

- Bez škole  O1
- Nepotpuna osnovna škola  O2
- Osnovna škola  O3
- Srednja škola (3 ili 4 godine)  O4
- Viša škola  O5
- Visoka škola (fakultet)  O6

Master/magistarski  O7

Doktorat  O8

### Uvod

Sada ću Vam postaviti pitanja u vezi sa Vašim trenutnim radnim angažovanjem.

#### **OK.5 Kako biste definisali Vaš trenutni radni status?**

Radim za platu ili profit (uključuje one koji rade u porodičnom biznisu, obavljaju plaćen pripravnički staž, kao i one koji trenutno ne rade zbog bolovanja ili godišnjeg odmora)  O1 → PREĆI NA OK.7

Nezaposlen  O2

Učenik, student, usavršavanje, stručna praksa bez plaćanja  O3

U penziji ili prestao sa bavljenjem poslom<sup>1</sup>  O4

Nesposoban za rad<sup>2</sup>  O5

Obavljam poslove u domaćinstvu (domaćica)  O6

Drugo, navedite: \_\_\_\_\_  O7

<sup>1</sup>Isključuje onesposobljenost ili zdravstvene razloge. <sup>2</sup>Uključuje dugotrajne bolesti ili zdravstvene probleme.

#### **OK.6 Da li ste ikada radili za platu ili profit?**

Da  O1

Ne  O2 → PREĆI NA SLEDEĆI MODUL

#### **FILTER1**

ANKETAR: AKO JE OK.5=1 PITATI ZA TRENUTNI GLAVNI POSAO,  
AKO JE OK.6=1 PITATI ZA PREDHODNI GLAVNI POSAO.

#### **OK.7 Da li ste(bili):**

zaposlen ili  O1

samozaposlen ili  O2 → PREĆI NA OK.9

angažovani u okviru porodičnog posla?  O3 → PREĆI NA OK.9



**OK.8 Kakvu vrstu radnog ugovora imate (ili ste imali)?**

Stalan posao/ugovor na neodređeno  O1

Privremen posao/ ugovor na određeno  O2

**OK.9 Da li na poslu radite(ili ste radili):**

puno radno vreme ili  O1

deo radnog vremena?  O2

**OK.10 Koje je (bilo) Vaše zanimanje na poslu?**

**UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAZATI KARTICU OK.10**

Naziv posla: \_\_\_\_\_

Opišite šta radite (ili ste radili) na poslu:

\_\_\_\_\_

┌ ┌ ┌  
(ISCO-08COM,2mesta)

*Kartica za klasifikaciju OK.10:*

1. Rukovodioci (direktori), funkcioneri i zakonodavci
2. Stručnjaci i umetnici
3. Inženjeri, stručni saradnici i tehničari
4. Administrativni službenici
5. Uslužna i trgovačka zanimanja
6. Poljoprivrednici, šumari, ribari i srodni
7. Zanatlije i srodni
8. Rukovaoci mašinama i postrojenjima, monter i vozači
9. Jednostavna zanimanja
10. Vojna zanimanja

## MODUL ZDRAVSTVENO STANJE

### Uvod ZS

Sada ćemo razgovarati o Vašem zdravlju.

#### **ZS.1 Kakvo je Vaše zdravlje uopšte? Da li je...**

*BRZO NAVESTI*

- |                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| veoma dobro        | <input type="radio"/> 1 |
| dobro              | <input type="radio"/> 2 |
| prosečno           | <input type="radio"/> 3 |
| loše               | <input type="radio"/> 4 |
| veoma loše?        | <input type="radio"/> 5 |
| ne zna*            | <input type="radio"/> 8 |
| odbija da odgovori | <input type="radio"/> 9 |

#### **ZS.2 Da li imate neku dugotrajnu bolest ili zdravstveni problem? Pod dugotrajnim se podrazumevaju bolesti ili zdravstveni problemi koji su trajali, ili za koje se očekuje da će trajati 6 meseci ili duže.**

- |                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| da                 | <input type="radio"/> 1 |
| ne                 | <input type="radio"/> 2 |
| ne zna             | <input type="radio"/> 8 |
| odbija da odgovori | <input type="radio"/> 9 |

#### **ZS.3 U poslednjih 6 meseci ili duže, u kom obimu ste zbog zdravstvenih problema bili ograničeni u obavljanju aktivnosti koje ljudi obično obavljaju? Da li biste rekli da ste bili...**

*BRZO NAVESTI*

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| ozbiljno ograničeni  | <input type="radio"/> 1 |
| ograničeni ali ne ozbiljno ili niste uopšte bili ograničeni? | <input type="radio"/> 2 |
|  | <input type="radio"/> 3 |
| ne zna   | <input type="radio"/> 8 |
| odbija da odgovori   | <input type="radio"/> 9 |

---

\* U svim pitanjima odgovori kao što su „ne sećam se“ i „nisam siguran“ obeležavaju se kategorijom odgovora „ne zna“.

#### ZS.4 Kako biste procenili stanje svojih zuba?

- |                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| veoma dobro        | <input type="radio"/> 1 |
| dobro              | <input type="radio"/> 2 |
| prosečno           | <input type="radio"/> 3 |
| loše               | <input type="radio"/> 4 |
| veoma loše         | <input type="radio"/> 5 |
| ne zna             | <input type="radio"/> 8 |
| odbija da odgovori | <input type="radio"/> 9 |

#### ZS.5 Koliko zuba Vam nedostaje?

- |                             |  |
|-----------------------------|--|
| nijedan                     | <input type="radio"/> 1→PREĆI NA Uvod HB |
| 1-5 zuba                    | <input type="radio"/> 2                  |
| 6-10 zuba                   | <input type="radio"/> 3                  |
| više od 10 zuba, ali ne svi | <input type="radio"/> 4                  |
| nemam nijedan zub           | <input type="radio"/> 5                  |
| ne zna                      | <input type="radio"/> 8                  |
| odbija da odgovori          | <input type="radio"/> 9                  |

#### ZS.6 Da li imate protezu?

- |                     |                         |
|---------------------|-------------------------|
| da, imam totalnu    | <input type="radio"/> 1 |
| da, imam parcijalnu | <input type="radio"/> 2 |
| nemam protezu       | <input type="radio"/> 3 |
| ne zna              | <input type="radio"/> 8 |
| odbija da odgovori  | <input type="radio"/> 9 |

## Uvod HB

Pred Vama je lista hroničnih bolesti ili stanja.

### **HB.1 Da li ste u prethodnih 12 meseci imali neku od navedenih bolesti ili stanja?**

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** POKAZATI KARTICU 1-HB.1 SA LISTOM BOLESTI/STANJA. ISPITANIK/CA ČITA SAMO ONE KATEGORIJE KOJE SE ODNOSE NA NJEGA/NJU. UPISATI ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKU BOLEST/STANJE.

- da..... 1  
ne..... 2  
ne zna..... 8  
odbija da odgovori..... 9

BOLEST/STANJE	HB.1
a. astma (uključuje i alergijsku astmu)	<input type="checkbox"/>
b. hronični bronhitis, hronična obstruktivna bolest pluća, emfizem	<input type="checkbox"/>
c. srčani udar (infarkt miokarda) ili hronične posledice srčanog udara	<input type="checkbox"/>
d. koronarna bolest srca ili angina pektoris	<input type="checkbox"/>
e. povišen krvni pritisak (hipertenzija)	<input type="checkbox"/>
f. moždani udar – šlog (cerebralno krvarenje, cerebralna tromboza) ili posledice moždanog udara	<input type="checkbox"/>
g. artroza – degenerativno oboljenje zglobova (artritis je isključen)	<input type="checkbox"/>
h. deformitet donje kičme ili drugi hronični problem sa leđima	<input type="checkbox"/>
i. vratni deformitet ili drugi hronični problem sa vratnom kičmom	<input type="checkbox"/>
j. šećerna bolest (dijabetes)	<input type="checkbox"/>
k. alergija, kao što je alergijska kijavica, polenska groznica, upala očiju, dermatitis, alergija na hranu ili druge alergije (alergijska astma je isključena)	<input type="checkbox"/>
l. ciroza jetre	<input type="checkbox"/>
m. nemogućnost zadržavanja mokraće (urinarna inkontinencija), problemi sa kontrolisanjem mokraćne bešike	<input type="checkbox"/>
n. bubrežni problemi	<input type="checkbox"/>
o. depresija	<input type="checkbox"/>
p. rak (maligno oboljenje)	<input type="checkbox"/>

**HB. 2 Da li Vam je lekar rekao da imate povišen krvni pritisak?**

- da  1  
ne  2 → PREĆI NA HB.4  
ne zna  8 → PREĆI NA HB.4  
odbija da odgovori  9 → PREĆI NA HB.4

**HB. 3 Da li lečite povišen krvni pritisak?**

- da, samo dijetom (poseban režim ishrane)  1  
da, samo lekovima  2  
da, na oba navedena načina  3  
ne, ne lečim se  4  
ne zna  8  
odbija da odgovori  9

**HB. 4 Da li Vam je lekar rekao da imate povišenu masnoću u krvi (holesterol)?**

- da  1  
ne  2  
ne zna  8  
odbija da odgovori  9

Deo PO

**PO.1 Da li ste u prethodnih 12 meseci doživeli neku od sledećih vrsta nezgoda koja je dovela do povrede?**

**OBJAŠNJENJE ZA ANKETARA:** POVREDE NASTALE KAO REZULTAT TROVANJA I NAMERNIH DEJSTAVA OD STRANE DRUGIH LICA SE, TAKOĐE, UKLJUČUJU. BOLESTI, POVREDE NASTALE KAO REZULTAT SAMOPOVREĐIVANJA, KAO I POVREDE NA POSLU SE ISKLJUČUJU.

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** POKAZATI KARTICU 2-PO.1 SA VRSTAMA NEZGODA. ISPITANIK/CA ČITA SAMO ONE KATEGORIJE KOJE SE ODNOSU NA NJEGA/NJU. UPISATI ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKU VRSTU NEZGODE. ZA SVAKI POZITIVAN ODGOVOR POSTAVITI PITANJE PO.2. AKO NEMA PRIJAVLJENIH NEZGODA (ODGOVORI 2, 8 ILI 9) PREĆI NA OP.1. FILTER 3.

- da  1  
ne  2  
ne zna  8  
odbija da odgovori  9

**PO.2 Da li Vam je ukazana medicinska pomoć zbog posledica ove (ovih) nezgode(a)?**

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** DOZVOLJEN JE SAMO JEDAN ODGOVOR.

**OBJAŠNJENJE ZA ANKETARA:** AKO SE DESILO VIŠE NEZGODA U OKVIRU JEDNE VRSTE, PITANJE SE ODNOSI NA NAJOZBILJNIJU NEZGODU (ONU ZA KOJU JE PRUŽENO NAJSLOŽENIJE LEČENJE).

- da, primljen sam u bolnicu ili neku drugu zdravstvenu ustanovu i ostao preko noći..... 1
- da, primljen sam u bolnicu ili neku drugu zdravstvenu ustanovu ali nisam ostao preko noći..... 2
- da, od strane doktora ili medicinske sestre..... 3
- ne, ni konsultacija ni intervencija nisu bile potrebne\*..... 4
- ne zna..... 8
- odbija da odgovori..... 9

Vrsta nezgode	PO.1	PO.2
a. drumska saobraćajna nezgoda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. nezgoda u kući	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. nezgoda u toku bavljenja slobodnim aktivnostima	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*uključuje samopomoć i pomoć neprofesionalaca

## **FILTER2**

ANKETAR: PITANJE OP1 SE POSTAVLJA SAMO ONIM ISPITANICIMA KOJI SU TRENUTNO ZAPOSLENI.

### Deo OP

**OP.1 Da li ste u prethodnih 12 meseci bili odsutni sa posla zbog zdravstvenih problema? Uzmite u obzir sve vrste bolesti, povreda i drugih zdravstvenih problema koje ste imali i zbog kojih ste odsustvovali sa posla.**

- da  1
- ne  2 → PREĆI NA UVOD FO
- ne zna  8 → PREĆI NA UVOD FO
- odbija da odgovori  9 → PREĆI NA UVOD FO

**OP.2 Koliko ste ukupno dana bili odsutni zbog zdravstvenih problema u toku prethodnih 12 meseci?**

*UPUTSTVO ZA ANKETARA: UZIMAJU SE U OBZIR SVI KALENDARSKI DANI ODSUSTVOVANJA SA POSLA BEZ OBZIRA DA LI ISPITANIK IMA ILI NE ZVANIČNO BOLOVANJE (OVERENO OD STRANE LEKARA).*

\_\_\_\_ dana

- ne zna  998
- odbija da odgovori  999

### Uvod FO

Sada ću Vam postaviti još pitanja o Vašem opštem fizičkom zdravlju. Pitanja se odnose na Vašu sposobnost da obavljate različite osnovne aktivnosti. Molim Vas da zanemarite bilo kakve prolazne/privremene probleme.

*UPUTSTVO ZA ANKETARA: AKO JE ISPITANIK SLEP, NEMOJTE POSTAVLJATI PITANJE, OBELEŽITE ODGOVOR 3 ZA PITANJE FO.1 I PREĐITE NA PITANJE FO.3. OSTALIM ISPITANICIMA POSTAVITE PITANJE FO.1.*

**FO.1 Da li nosite naočare ili kontaktna sočiva?**

- da  1
- ne  2
- ja sam slep/a i uopšte ne vidim  3 → PREĆI NA FO.3
- ne zna  8
- odbijanje  9

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** ZA PITANJA FO.2 DO FO.7 (OSIM FO.3) POKAZATI KARTICU 3-FO.2, 4, 5, 6, 7 SA PONUĐENIM ODGOVORIMA.

## FO.2

Ako je FO.1=1→ **Da li imate teškoće da vidite čak i kada nosite naočare ili kontaktna sočiva? Da li biste rekli da vidite...**

Ako je FO.1=2→ **Da li imate teškoća sa vidom? Da li biste rekli da vidite...**

- |                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| bez teškoća       | <input type="radio"/> 1 |
| uz manje teškoće  | <input type="radio"/> 2 |
| uz velike teškoće | <input type="radio"/> 3 |
| nisam u stanju    | <input type="radio"/> 4 |
| ne zna            | <input type="radio"/> 8 |
| odbijanje         | <input type="radio"/> 9 |

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** AKO JE ISPITANIK GLUV, OBELEŽITE ODGOVOR 3 U FO.3 I ONDA PREDITE NA PITANJE FO.6. OSTALIM ISPITANICIMA POSTAVITE PITANJE FO.3.

## FO.3 Da li koristite slušni aparat?

- |                       |                                       |
|-----------------------|---------------------------------------|
| da                    | <input type="radio"/> 1               |
| ne                    | <input type="radio"/> 2               |
| ja sam potpuno gluv/a | <input type="radio"/> 3→PREĆI NA FO.6 |
| ne zna                | <input type="radio"/> 8               |
| odbijanje             | <input type="radio"/> 9               |

## FO.4

Ako je FO.3=1→ **Da li imate teškoće da čujete šta je rečeno u razgovoru sa jednom osobom u tihoj prostoriji, čak i kada koristite slušni aparat? Da li biste rekli da čujete...**

Ako je FO.3=2→ **Da li imate teškoće da čujete šta je rečeno u razgovoru sa jednom osobom u tihoj prostoriji? Da li biste rekli da čujete...**

- |                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| bez teškoća       | <input type="radio"/> 1 |
| uz manje teškoće  | <input type="radio"/> 2 |
| uz velike teškoće | <input type="radio"/> 3 |
| nisam u stanju    | <input type="radio"/> 4 |



- ne zna  O8  
odbijanje  O9

#### FO.5

*Ako je FO.3=1* → **Da li imate teškoće da čujete šta je rečeno u razgovoru sa jednom osobom u bučnijoj prostoriji, čak i kada koristite slušni aparat? Da li biste rekli da čujete...**

*Ako je FO.3=2* → **Da li imate teškoće da čujete šta je rečeno u razgovoru sa jednom osobom u bučnijoj prostoriji? Da li biste rekli da čujete...**

- bez teškoća  O1  
uz manje teškoće  O2  
uz velike teškoće  O3  
nisam u stanju  O4  
ne zna  O8  
odbijanje  O9

**FO.6 Da li imate teškoće da pređete peške pola kilometra po ravnom (odgovara dužini 5 fudbalskih igrališta), bez bilo kakve pomoći (pomoć podrazumeva korišćenje štapa, hodalica, invalidskih kolica, proteza i sl., kao i pomoć druge osobe)? Da li biste rekli da to možete da učinite...**

- bez teškoća  O1  
uz manje teškoće  O2  
uz velike teškoće  O3  
nisam u stanju  O4  
ne zna  O8  
odbijanje  O9

**FO.7 Da li imate teškoće da se popnete uz ili siđete niz 12 stepenika? Da li biste rekli da to možete da učinite...**

- bez teškoća  O1  
uz manje teškoće  O2  
uz velike teškoće  O3  
nisam u stanju  O4  
ne zna  O8

**FILTER 3**

ANKETAR: AKO ISPITANIK IMA 65 ILI VIŠE GODINA PREĆI NA UVOD LN.1. U SUPROTNOM PREĆI NA UVOD BO.

Uvod LN.1

Sada Vas molim da razmislite o nekim svakodnevnim aktivnostima lične nege.

Ispred Vas je lista aktivnosti. Molim Vas da zanemarite bilo kakve povremene/prolazne probleme.

*UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAZATI KARTICU 4-LN.1 SA AKTIVNOSTIMA I UPISATI ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKU OD AKTIVNOSTI LIČNE NEGE.*

**LN.1 Da li obično imate teškoća u samostalnom obavljanju (bez tuđe pomoći) bilo koje od ovih aktivnosti?**

- bez teškoća..... 1  
 uz manje  
 teškoće..... 2  
 uz velike  
 teškoće..... 3  
 uopšte ne mogu..... 4  
 ne zna..... 8  
 odbijanje..... 9

Aktivnosti	LN.1
a. da jedete	<input type="checkbox"/>
b. da legnete ili ustanete iz kreveta ili da sednete i ustanete sa stolice	<input type="checkbox"/>
c. da se oblačite i svlačite	<input type="checkbox"/>
d. da koristite klozet	<input type="checkbox"/>
e. da se kupate ili tuširate	<input type="checkbox"/>

**FILTER 4**

AKO JE ODGOVOR NA PITANJE LN.1=2, 3 ILI 4 ZA MAKAR JEDNU AKTIVNOST PREĆI NA UVOD LN.2. U SUPROTNOM PREĆI NA SLEDEĆI INSTRUMENT - KA.1.

## Uvod LN.2

Misleći na sve aktivnosti lične nege u čijem obavljanju bez tuđe pomoći imate teškoća...

### **LN.2 Da li obično imate pomoć tokom obavljanja neke od tih aktivnosti?**

- |                                     |                         |
|-------------------------------------|-------------------------|
| da, tokom najmanje jedne aktivnosti | <input type="radio"/> 1 |
| ne                                  | <input type="radio"/> 2 |
| ne zna                              | <input type="radio"/> 8 |
| odbijanje                           | <input type="radio"/> 9 |

### **LN.3**

*Ako je LN.2=1* → **Da li bi Vam bilo potrebno više pomoći?**

*Ako je LN.2=2* → **Da li bi Vam bila potrebna pomoć?**

- |                                     |                         |
|-------------------------------------|-------------------------|
| da, tokom najmanje jedne aktivnosti | <input type="radio"/> 1 |
| ne                                  | <input type="radio"/> 2 |
| ne zna                              | <input type="radio"/> 8 |
| odbijanje                           | <input type="radio"/> 9 |

## Uvod KA.1

Sada Vas molim da razmislite o nekim svakodnevnim kućnim aktivnostima.

Ispred Vas je lista aktivnosti. Molim Vas da zanemarite bilo kakve povremene/prolazne probleme.

**UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAŽITE KARTICU 5-KA.1 SA AKTIVNOSTIMA I UPIŠITE ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKU OD KUĆNIH AKTIVNOSTI.**

### **KA.1 Da li obično imate teškoća u samostalnom obavljanju (bez tuđe pomoći) bilo koje od ovih aktivnosti?**

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| bez teškoća.....   | <input type="radio"/> 1 |
| uz manje teškoće.....  | <input type="radio"/> 2 |
| uz velike teškoće.....   | <input type="radio"/> 3 |
| uopšte ne mogu.....  | <input type="radio"/> 4 |
| nije primenjivo (nikad nisam probao/la,<br>nemam potrebe da to radim)..... | <input type="radio"/> 5 |
| ne zna.....  | <input type="radio"/> 8 |
| odbijanje.....   | <input type="radio"/> 9 |

**OBJAŠNJENJE ZA ANKETARA:** AKO JE SPONTANI ODGOVOR „BEZ TEŠKOĆA” ILI NISTE SIGURNI U VALIDNOST ODGOVORA, PITAЈTE DA LI ISPITANIK/CA UOPŠTE OBAVLJA AKTIVNOST ILI NE MOŽE DA JE OBAVLJA SAMOSTALNO ZBOG NEKIH DRUGIH RAZLOGA KOJI NISU U VEZI SA ZDRAVLJEM. U TOM SLUČAJU UPIŠITE ODGOVOR „NIJE PRIMENJIVO”.

Aktivnosti	KA.1
a. pripremanje hrane	<input type="checkbox"/>
b. korišćenje telefona	<input type="checkbox"/>
c. kupovina	<input type="checkbox"/>
d. uzimanje lekova	<input type="checkbox"/>
e. lakši kućni poslovi	<input type="checkbox"/>
f. povremeni teži kućni poslovi	<input type="checkbox"/>
g. vođenje računa o finansijama (računima) i drugim svakodnevnim administrativnim zadacima	<input type="checkbox"/>

## FILTER 5

AKO JE ODGOVOR NA PITANJE KA.1=2 ,3 ILI 4 ZA BAR JEDNU AKTIVNOST PREĆI NA UVOD KA.2. U SUPROTNOM PREĆI NA SLEDEĆI INSTRUMENT – UVOD BO.

### Uvod KA.2

Misleći na sve kućne aktivnosti u čijem obavljanju bez tuđe pomoći imate teškoća...

### **KA.2 Da li obično imate pomoć tokom obavljanja neke od tih aktivnosti?**

- da, tokom najmanje jedne aktivnosti  1
- ne  2
- ne zna  8
- odbijanje  9

### **KA.3**

*Ako je KA.2=1* → **Da li bi Vam bilo potrebno više pomoći?**

*Ako je KA.2=2* → **Da li bi Vam bila potrebna pomoć?**

- da, tokom najmanje jedne aktivnosti  1
- ne  2
- ne zna  8

Uvod BO

Sledeće pitanje se odnosi na bilo kakav fizički telesni bol koji ste imali u toku prethodne 4 nedelje.

**BO.1 Koliki je bio bol koji ste imali tokom prethodne 4 nedelje?**

*UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAŽITE KARTICU 6-BO.1 SA PONUĐENIM ODGOVORIMA.*

- 
- |                   |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|
| nisam imao/la bol | <input type="radio"/> 1→PREĆI NA MZ.1 |
| veoma slab        | <input type="radio"/> 2               |
| slab              | <input type="radio"/> 3               |
| umeren            | <input type="radio"/> 4               |
| jak               | <input type="radio"/> 5               |
| veoma jak         | <input type="radio"/> 6               |
| ne zna            | <input type="radio"/> 8→PREĆI NA MZ.1 |
| odbijanje         | <input type="radio"/> 9→PREĆI NA MZ.1 |

**BO.2 Tokom prethodne 4 nedelje, koliko je bol uticao na Vaše uobičajene aktivnosti (uključujući aktivnosti i obaveze van kuće i u kući)?**

*UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAŽITE KARTICU 7-BO.2 SA PONUĐENIM ODGOVORIMA.*

- 
- |             |                         |
|-------------|-------------------------|
| nimalo      | <input type="radio"/> 1 |
| malo        | <input type="radio"/> 2 |
| umereno     | <input type="radio"/> 3 |
| prilično    | <input type="radio"/> 4 |
| veoma mnogo | <input type="radio"/> 5 |
| ne zna      | <input type="radio"/> 8 |
| odbijanje   | <input type="radio"/> 9 |

Uvod MZ

Sledeća pitanja se bave time kako ste se osećali tokom prethodne 2 nedelje.

*UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAŽITE KARTICU 8-MZ.1 SA PONUĐENIM ODGOVORIMA I OZNAČITE ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKO OD PITANJA.*

**MZ.1 U toku prethodne 2 nedelje, koliko često Vam je smetao bilo koji od sledećih problema?**

- nije uopšte.....  1  
 nekoliko dana.....  2  
 više od 7 dana.....  3  
 skoro svakog dana.....  4  
 ne zna.....  8  
 odbijanje.....  9

Problemi	MZ.1
a. slabo interesovanje ili zadovoljstvo da nešto radite	<input type="checkbox"/>
b. malodušnost, depresija ili beznadežnost	<input type="checkbox"/>
c. problem da zaspate ili spavate u kontinuitetu, ili previše spavanja	<input type="checkbox"/>
d. osećanje zamora ili nedostatka energije	<input type="checkbox"/>
e. loš apetit ili prejedanje	<input type="checkbox"/>
f. loše mišljenje o sebi – ili osećaj da ste promašaj, ili da ste razočarali sebe ili svoju porodicu.	<input type="checkbox"/>
g. teškoća da se koncentrišete na stvari, kao što su čitanje novina ili gledanje televizije.	<input type="checkbox"/>
h. Toliko usporeno kretanje ili govor da su drugi to mogli da primete. Ili suprotno – toliko ste bili uzvrpoljeni ili nemirni da ste se kretali više nego obično.	<input type="checkbox"/>

**MZ.2 Da li ste tokom prethodne 4 nedelje bili napeti, pod stresom/pritiskom?**

- da, ponekad, ali ne više nego ostali ljudi  1  
 da, više nego ostali ljudi  2  
 da, moj život je skoro nepodnošljiv  3  
 ne  4  
 ne zna  8  
 odbijanje  9

## MODUL DETERMINANTE ZDRAVLJA

### Uvod VT

Sada ću Vas pitati o Vašoj visini i težini.

#### **VT.1 Koliko ste visoki, bez cipela? u [cm]**

□□□ cm

ne zna  998

odbijanje  999

#### **VT.2 Kolika je Vaša telesna težina, bez odeće i cipela? u [kg]**

**OBJAŠNJENJE ZA ANKETARA:** ŽENE ISPOD 50 GODINA PITAJTE DA LI SU TRUDNE I ONDA IH PITAJTE ZA TEŽINU PRE TRUDNOĆE.

□□□ kg

ne zna  998

odbijanje  999

### UvodFA

Ono što ću Vas sledeće pitati je o vremenu koje provodite baveći se različitim fizičkim aktivnostima u toku jedne tipične nedelje. Molim vas odgovorite na pitanja iako sebe ne smatrate fizički aktivnom osobom.

#### Uvod FA.1

Prvo mislite o vremenu koje provedete radeći neki posao. To može biti: plaćeni ili neplaćeni posao, rad u kući ili oko kuće, briga o porodici, studiranje ili učenje.

#### **FA.1 Kada kažete da radite, šta od navedenog najbolje opisuje to što radite? Vi bi ste rekli da...**

**ANKETAR:** ODGOVOR ISPITANIKA TREBA DA SE ODNOSI NA GLAVNI POSAO, ONAJ KOJI ZAHTEVA NAJVIŠE VREMENA. AKO ISPITANIK OBAVLJA VIŠE POSLOVA ISPITANIK TREBA DA UKLJUČI SVE I IZABERE SAMO JEDAN ODGOVOR.

Uglavnom sedim ili stojim  1

Uglavnim hodam ili se umereno fizički naprežem  2

Uglavnom radim težak ili fizički zahtevan posao  3

**ANKETAR: NE ČITATI ODGOVOR**

- Ne obavljam nikakav posao  4
- ne zna  8
- odbijanje  9

**Uvod FA.2**

Sledeća pitanja isključuju fizičke aktivnosti koje su vezane za obavljanje posla o kojima ste maločas govorili. Sada ću Vas pitati o načinu na koji uobičajeno idete do ili od nekog mesta; na primer do posla, škole/fakulteta, samoposluge, u kupovine, do autobuske stanice...

**FA.2 U tipičnoj nedelji, koliko dana HODATE najmanje 10 minuta dnevno bez prekida (u kontinuitetu) kako bi ste otišli negde ili se vratili od nekud?**

Broj dana:

- Nikada ne obavljam takvu fizičku aktivnost  0 → PREĆI NA FA.4
- ne zna  8
- odbijanje  9

**FA.3 Koliko obično vremena u toku dana provedete hodajući kako bi ste otišli negde ili se vratili od nekud?**

**UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAZATI KARTICU 16-FA.3,5 SA ODGOVORIMA.**

- 10 – 29 minuta dnevno  1
- 30 – 59 minuta dnevno  2
- 1 do manje od 2 sata dnevno  3
- 2 do manje od 3 sata dnevno  4
- 3 sata i više dnevno  5
- ne zna  8
- odbijanje  9

**FA.4 U tipičnoj nedelji, koliko dana VOZITE BICIKL najmanje 10 minuta dnevno bez prekida (u kontinuitetu) kako biste otišli negde ili se vratili od nekud?**

Broj dana:

- Nikada ne obavljam takvu fizičku aktivnost  0 → PREĆI NA FA.6
- Ne zna  8
- odbijanje  9



**FA.5 Koliko obično vremena u toku dana provedete vozeći bicikl kako biste otišli negde ili se vratili od nekud?**

**UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAZATI KARTICU 16-FA.3,5 SA ODGOVORIMA.**

- |                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
| 10 – 29 minuta dnevno       | <input type="radio"/> 1 |
| 30 – 59 minuta dnevno       | <input type="radio"/> 2 |
| 1 do manje od 2 sata dnevno | <input type="radio"/> 3 |
| 2 do manje od 3 sata dnevno | <input type="radio"/> 4 |
| 3 sata i više dnevno        | <input type="radio"/> 5 |
| ne zna                      | <input type="radio"/> 8 |
| odbijanje                   | <input type="radio"/> 9 |

**Uvod FA.6**

Sledeća pianja ISKLJUČUJU AKTIVNOSTI VEZANE ZA POSAO I PREVOZ o kojima ste već govorili. Sada bih Vas pitao/la O BAVLJENJU SPORTOM, FITNESSOM I REKREACIJOM U TOKU SLOBODNOG VREMENA koji makar I U NAJMANJOJ MERI DOVODE DO UBRZANOG DISANJA ILI PULSA. Na primer brzi hod, igre sa loptom (fudbal, košarka...), trčanje, vožnja bicikla ili plivanje.

**FA.6 U tipičnoj nedelji, koliko dana se bavite sportom, fitnessom ili rekreacijom u slobodno vreme najmanje 10 minuta dnevno bez prekida (u kontinuitetu)?**

- Broj dana:
- |  |   |
|--|---|
| Nikada ne obavljam takvu fizičku aktivnost | <input type="radio"/> 0 → PREĆI NA FA.8 |
| ne zna                                     | <input type="radio"/> 8                 |
| odbijanje                                  | <input type="radio"/> 9                 |

**FA.7 U tipičnoj nedelji, koliko ukupno vremena provedete baveći se sportom, fitnessom ili rekreacijom u slobodno vreme?**

:  nedeljno  
sati      minuti

- |           |                          |
|-----------|--------------------------|
| ne zna    | <input type="radio"/> 98 |
| odbijanje | <input type="radio"/> 99 |

**FA.8 U tipičnoj nedelji, koliko dana se bavite fizičkim aktivnostima posebno namenjenim jačanju Vaših mišića kao što su vežbe otpora i snage (uključuje sve aktivnosti iako ste ih ranije pomenuli.)**

Broj dana:

Nikada ne obavljam takvu fizičku aktivnost  0

ne zna  8

odbijanje  9

#### Uvod FA.9

Poslednje pitanje je o vremenu koje ste provodili u sedenju u jednom radnom danu tokom tipične nedelje. Obuhvaćeno je vreme koje provodite u sedećem položaju na poslu, u stanu/kući i tokom slobodnog vremena. Ono uključuje vreme provedeno u sedećem položaju za stolom, pri poseti prijateljima i vreme provedeno u sedećem ili ležećem položaju za vreme čitanja i gledanja televizije.

**FA.9 U proteklih sedam dana u tipičnoj nedelji, koliko ste vremena provodili u sedenju u jednom radnom danu?**

:  danu  
sati minuti

ne zna  98

odbijanje  99

#### Uvod IS

Sledeća pitanja se odnose na navike u ishrani i na upotrebu osnovnih životnih namirnica.

**IS.1 Koliko puta nedeljno doručkujete?**

Svaki dan  1

Ponekad  2

Nikad  3

ne zna  8

odbijanje  9

**IS.2 Koliko često pijete mleko, jogurt, kiselo mleko, belu kafu ili kakao?**

- Svaki dan po 2 ili više šolja  1  
Svaki dan po jednu šolju  2  
Ponekad, ne svaki dan  3  
Nikad  4
- ne zna  8  
odbijanje  9

**IS.3 Koju vrstu hleba najčešće koristite u ishrani?**

- Beli  1  
Polubeli  2  
Crni, ražani i slične vrste  3  
Kombinovano  4  
Ne jedem hleb  5
- ne zna  8  
odbijanje  9

**IS.4 Koja vrsta masnoće se najčešće koristi za pripremanje hrane (kuvanje, pečenje, priprema kolača i dr.) u Vašem domaćinstvu?**

- Svinjska mast, puter  1  
Biljna mast, margarin  2  
Ulje  3  
Ne koristim masnoću  4
- ne zna  8  
odbijanje  9

**IS.5 Da li dosoljavate hranu koju jedete?**

- Da, skoro uvek pre nego što probam hranu  1  
Da, kada hrana nije dovoljno slana  2  
Nikad  3
- ne zna  8  
odbijanje  9

## IS.6 Koliko često ste tokom protekle nedelje jeli i/ili pili? Konsultovati stručnjaka

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** POKAZATI KARTICU XX-IS.11 SA ODGOVORIMA.

- Jednom i više puta dnevno  1  
4 do 6 puta nedeljno  2  
1 do 3 puta nedeljno  3  
Manje od jednom nedeljno  4  
Nikada  5
- ne zna  8 → PREĆI NA IS.7  
odbijanje  9 → PREĆI NA IS.7

NAMIRNICE	IS.6
a. Žitarice (neobrađene od celog crna palenta,	<input type="checkbox"/>
b. Meso (juneće, svinjsko, jagnjeće)	<input type="checkbox"/>
c. Mesne prerađevine	<input type="checkbox"/>
d. Sir, kajmak, pavlaka, majonez	<input type="checkbox"/>
e. Riba	<input type="checkbox"/>
f. Sendvič, pica, burek, pljeskavica, pogačica	<input type="checkbox"/>
g. Slatkiši (kolači, bombone, čokolade...)	<input type="checkbox"/>
h. Zaslađeni sokovi (gazirani i negazirani)	<input type="checkbox"/>

### Uvod IS

Sledeća pitanja se odnose na upotrebu voća i povrća.

## IS.7 Koliko često jedete voće, izuzimajući sok?

- Jednom i više puta dnevno  1  
4 do 6 puta nedeljno  2  
1 do 3 puta nedeljno  3  
Manje od jednom nedeljno  4  
Nikada  5
- 8 → PREĆI NA IS.9  
 9 → PREĆI NA IS.9

### IS.8 Koliko porcija bilo kog voća jedete svaki dan?

**UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAZATI KARTICU 13-IS.2**

Broj porcija:

- ne zna  98  
odbijanje  99

### IS.9 Koliko često jedete povrće i salate, izuzimajući sok i krompir?

- Jednom i više puta dnevno  1  
4 do 6 puta nedeljno  2  
1 do 3 puta nedeljno  3  
Manje od jednom nedeljno  4  
Nikada  5
- } PREĆI NA IS.11
- ne zna  8 →PREĆI NA IS.11  
odbijanje  9 →PREĆI NA IS.11

### IS.10 Koliko porcija povrća i salate, izuzimajući sok i krompir, jedete svaki dan?

**UPUTSTVO ZA ANKETARA: POKAZATI KARTICU 14-IS.4**

Broj porcija:

- ne zna  98  
odbijanje  99

### IS.11 Da li pri izboru načina ishrane razmišljate o svom zdravlju?

- Uvek  1  
Često  2  
Ponekad  3  
Nikad  4  
ne zna  8  
odbijanje  9

## IS.12 Da li ste u prethodnih 12 meseci zbog zdravstvenih razloga...

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** POKAZATI KARTICU **15-IS.12** UPISATI ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKU PROMENU.

AKO JE SPONTANI ODGOVOR ISPITANIKA 'NE', PROVERITE DA LI JE ISPITANIKU UOPŠTE BILA POTREBNA PROMENA. U SLUČAJU DA MU NIJE BILA POTREBNA, UPIŠITE ODGOVOR 3.

- Da  1  
Ne  2  
Nije bilo potrebno  3  
ne zna  8  
odbijanje  9

PROMENA	IS.12
i. smanjili unos masnoća	<input type="checkbox"/>
j. promenili vrstu masnoća u ishrani	<input type="checkbox"/>
k. smanjili unos soli	<input type="checkbox"/>
l. smanjili unos šećera	<input type="checkbox"/>
m. povećali konzumiranje voća i povrća	<input type="checkbox"/>
n. smanjili težinu (oslabili uz pomoć dijete)	<input type="checkbox"/>
o. smanjili konzumiranje alkoholnih pića	<input type="checkbox"/>

## Uvod FR

Sledeća pitanja se odnose na vaše stavove, znanja i ponašanje u vezi sa faktorima rizika po zdravlje.

### **FR.1 Da li smatrate da svojim ponašanjem rizikujete da obolite od neke od navedenih bolesti?**

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** POKAZATI KARTICU **17-FR.1** UPISATI ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKU BOLEST.

- Da..... 1  
Ne..... 2  
Već oboleo/la..... 3  
ne zna..... 8  
odbijanje..... 9

BOLEST	FR.1
a. Gojaznosti	<input type="checkbox"/>
b. Povišenog krvnog pritiska	<input type="checkbox"/>
c. Šećerne bolesti	<input type="checkbox"/>
d. Bolesti srca i krvnih sudova (infarkt, šlog, angina pectoris)	<input type="checkbox"/>
e. Plućnih bolesti (hronični bronhitis)	<input type="checkbox"/>
f. Raka	<input type="checkbox"/>
g. Ciroze jetre	<input type="checkbox"/>
h. Polnih bolesti, side (AIDS)	<input type="checkbox"/>
i. Bolesti kao posledice povrede	<input type="checkbox"/>

## FR.2 Kakav uticaj na zdravlje po Vašem mišljenju imaju...

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** POKAZATI KARTICU 18-FR.2 UPISATI ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKU ODREDNICU.

Veliki..... 1

Umeren..... 2

Mali..... 3

ne zna..... 8

odbijanje..... 9

ODREDNICA	FR.2
a. Ishrana	<input type="checkbox"/>
b. Fizička aktivnost	<input type="checkbox"/>
c. Pušenje	<input type="checkbox"/>
d. Konzumiranje alkohola	<input type="checkbox"/>
e. Društvene aktivnosti (druženje sa prijateljima, izlasci, izleti...)	<input type="checkbox"/>

### FR.3 Da li pratite teme o zdravlju putem sledećih sredstava javnog informisanja?

**UPUTSTVO ZA ANKETARA:** UPISATI ŠIFRU ODGOVORA ZA SVAKO SREDSTVO INFORMISANJA.

- Da..... 1  
Ne..... 2  
Povremeno..... 3  
ne zna..... 8  
odbijanje..... 9

SREDSTVA INFORMISANJA	FR.4
a. Televizija	<input type="checkbox"/>
b. Radio	<input type="checkbox"/>
c. Štampa	<input type="checkbox"/>
d. Internet	<input type="checkbox"/>

### Uvod SP

#### SP.1 Koliko osoba Vam je toliko blisko da možete računati na njih kada imate ozbiljne lične probleme?

- 6 ili više  1  
3 do 5  2  
1 ili 2  3  
Nijedna  4

#### SP.2 Koliko su ljudi uistinu zainteresovani za Vas, za ono što radite, što Vam se dešava u životu?

- Veoma su zainteresovani  1  
Donekle su zainteresovani  2  
Nisu ni zainteresovani, ni nezainteresovani  3  
Malo su zainteresovani  4  
Nimalo nisu zainteresovani  5



**SP.3 Koliko je lako dobiti praktičnu pomoć od komšija/suseda ukoliko imate potrebu za njom?**

- Vrlo lako  1
- Lako  2
- Moguće  3
- Teško  4
- Jako teško  5

Uvod NS

Sledeća pitanja su o pružanju nege ili pomoći ljudima sa zdravstvenim problemom.

**NS.1 Da li, najmanje jednom nedeljno, pružate negu ili pomažete jednoj ili više osoba koje pate zbog problema vezanih za starost, problema usled hroničnih bolesti/stanja ili nemoći?**

*OBJAŠNJENJE ZA ANKETARA: DODATI „ISKLJUČITE PRUŽANJE BILO KOJE NEGE KOJA JE VEZANA ZA VAŠU PROFESIJU”.*

- Da  1
- Ne  2
- Ne zna  8
- Odbijanje  9
- } KRAJ ANKETE

**NS.2 Da li je ta osoba ili su te osobe neke od ovih:**

- Član(ovi) Vaše porodice  1
- Neko drugi (nije član Vaše porodice)?  2

*ANKETAR: DOZVOLJEN JE SAMO JEDAN ODGOVOR. UKOLIKO JE VIŠE OSOBA UKLJUČENO RECITE: „IZABERITE ONU OSOBU KOJOJ NAJVIŠE POMAŽETE”.*

**NS.3 Koliko sati nedeljno pružate negu ili pomoć?**

- Manje od 10 sati nedeljno  1
- Najmanje 10 ali manje od 20 sati nedeljno  2
- 20 i više sati nedeljno  3

KRAJ ANKETE

## ПРИЛОГ Д

Упитник Европске организације за истраживање и лечење карцинома;  
Модул квалитет живота, 30 питања



## EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Zainteresovani smo za neke podatke o Vama i Vašem zdravlju. Molimo Vas da sami odgovorite na sva pitanja, zaokruživanjem broja koji se odnosi na vaš odgovor. Ne postoje "tačni" i "netačni" odgovori. Podaci koje nam dajete ostaće strogo poverljivi.

Molimo da upišete svoje inicijale

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Datum rođenja (dan, mesec, godina)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Današnji datum (dan, mesec, godina)

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Nimalo	Malo	Prilično	Mnogo
1. Imate li bilo kakvih tegoba kod obavljanja napornih poslova, kao što je nošenje kofera ili teške torbe za kupovinu?	1	2	3	4
2. Imate li bilo kakvih tegoba tokom <u>dužih</u> šetnji ?	1	2	3	4
3. Imate li bilo kakvih tegoba tokom <u>kratkih</u> šetnji van kuće ?	1	2	3	4
4. Da li ste prinudjeni da preko dana provodite vreme u krevetu ili stolicu?	1	2	3	4
5. Treba li Vam pomoć prilikom jela, oblačenja, kupanja ili odlaska u toalet ?	1	2	3	4

### Tokom prošle nedelje :

	Nimalo	Malo	Prilično	Mnogo
6. Da li su Vam na bilo koji način umanjene sposobnosti za obavljanje posla ili dnevnih aktivnosti ?	1	2	3	4
7. Da li su Vam umanjene sposobnosti za bavljenje hobijima i drugim aktivnostima u slobodno vreme ?	1	2	3	4
8. Da li ste imali gušenje?	1	2	3	4
9. Da li ste imali bolove ?	1	2	3	4
10. Da li ste morali da se odmarate?	1	2	3	4
11. Da li ste imali nesanicu?	1	2	3	4
12. Da li ste osećali slabost?	1	2	3	4
13. Da li ste gubili apetit ?	1	2	3	4
14. Da li ste imali mučninu ?	1	2	3	4
15. Da li ste povraćali ?	1	2	3	4

Molimo Vas predjite na sledeću stranu



## **ПРИЛОГЪ**

Упитник ОНП 14

УПИТНИК  
Oral Health Impact Profile (OHIP-14)

Име \_\_\_\_\_

Датум \_\_\_\_\_

Колико често сте имали проблем током **претходне године** (заокружите одговор)

1. Да ли сте имали потешкоће при <u>изговору појединих речи</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
2. Да ли сте осетили да Вам се <u>чуло укуса</u> променило (погоршало) због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
3. Да ли сте осетили икада јак <u>бол</u> у устима?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
4. Да ли Вам је <u>неудобно да једете одређену храну</u> због проблема зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
5. Да ли сте били свесни свог проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
6. Да ли сте <u>осећали напетост</u> (нервозу) због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
7. Да ли се <u>ваш начин исхране променио</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
8. Да ли сте морали да <u>прекидате оброке</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
9. Да ли вам је <u>тешко да се опустите</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
10. Да ли сте некада били помало <u>постиђени (осрамоћени)</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
11. Да ли вас некад <u>иритирају други људи</u> због ваших проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
12. Да ли сте имали <u>тешкоћа у обављању уобичајених послова</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
13. Да ли сте осетили да Вам је живот генерално <u>мање задовољавајући</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам
14. Да ли сте икада били <u>потпуно онемогућени да функционишете</u> због проблема са зубима, устима или протезама?	Веома често	Често	Повремено	Скоро никад	Никад	Не знам

## **ПРИЛОГ Е**

Упитник Европске организације за истраживање и лечење карцинома;  
Модул Глава и врат, 35 питања



## **EORTC QLQ - H&N35**

Pacijenti ponekada opisuju sledeće simptome ili probleme. Molimo Vas da označite do koje mere ste osećali ove simptome ili probleme tokom prošle nedelje. Molimo Vas da odgovorite zaokruživanjem broja koji se najviše odnosi na Vašu situaciju.

---

### **Tokom prošle nedelje:**

	<b>Ne uopšte</b>	<b>Malo</b>	<b>Prilično</b>	<b>Veoma mnogo</b>
31. Da li ste imali bolove u ustima?	1	2	3	4
32. Da li ste imali bolove u vilici?	1	2	3	4
33. Da li su vam usta bila osetljiva?	1	2	3	4
34. Da li Vas je bolelo grlo?	1	2	3	4
35. Da li Vam je bilo teško da progutate tečnost?	1	2	3	4
36. Da li Vam je bilo teško da progutate pasiranu hranu?	1	2	3	4
37. Da li Vam je bilo teško da progutate čvrstu hranu?	1	2	3	4
38. Da li ste se gušili prilikom gutanja?	1	2	3	4
39. Da li ste imali problem sa zubima?	1	2	3	4
40. Da li Vam je bilo teško da široko otvorite usta?	1	2	3	4
41. Da li ste imali suva usta?	1	2	3	4
42. Da li Vam je pljuvačka bila lepljiva?	1	2	3	4
43. Da li ste imali problema sa čulom mirisa?	1	2	3	4
44. Da li ste imali problema sa čulom ukusa?	1	2	3	4
45. Da li ste kašljali?	1	2	3	4
46. Da li ste bili promukli?	1	2	3	4
47. Da li ste se osećali bolesno?	1	2	3	4
48. Da li Vas je Vaš izgled uznemiravao?	1	2	3	4

Molimo Vas da predete na sledeću stranu



**Tokom prošle nedelje:**

	<b>Ne uopšte</b>	<b>Malo</b>	<b>Prilično</b>	<b>Veoma mnogo</b>
49. Da li ste osećali teškoće prilikom jela?	1	2	3	4
50. Da li Vam je bilo teško da jedete pred svojom porodicom?	1	2	3	4
51. Da li Vam je bilo teško da jedete pred drugim ljudima?	1	2	3	4
52. Da li Vam je bilo teško da uživete u jelu?	1	2	3	4
53. Da li Vam je bilo teško da pričate sa drugim ljudima?	1	2	3	4
54. Da li Vam je bilo teško da pričate telefonom?	1	2	3	4
55. Da li Vam je bilo teško da se družite sa svojom porodicom?	1	2	3	4
56. Da li Vam je bilo teško da se družite sa svojim prijateljima?	1	2	3	4
57. Da li Vam je bilo teško da se pojavljujete u javnosti?	1	2	3	4
58. Da li ste imali teškoće da ostvarite fizički kontakt sa porodicom ili prijateljima?	1	2	3	4
59. Da li ste bili manje zainteresovani za seks?	1	2	3	4
60. Da li ste manje uživali u seksu?	1	2	3	4

**Tokom prošle nedelje:**

	<b>Ne</b>	<b>Da</b>
61. Da li ste uzimali lekove protiv bolova?	1	2
62. Da li ste uzimali neke dodatke ishrani (osim vitamina)?	1	2
63. Da li ste koristili cev za hranjenje?	1	2
64. Da li ste izgubili na težini?	1	2
65. Da li ste dobili na težini?	1	2

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

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
Утицај демографских, социо-економских и бихејвиоралних фактора ризика, клиничких карактеристика обољења и терапијских модалитета на исход лечења карцинома главе и врата
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
а) Служба за оториноларингологију и максиларнофацијалну хирургију Клиничко болничког центра Земун, у Београду б) в)
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
Докторске академске студије, Јавно здравље
<b>1. Опис података</b>
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Дескриптивно - аналитичка студија пресека, спроведена на узорку од 345 пацијената са дијагностикованим карциномом главе и врата, изабраних методом случајног узорка, лечених и контролисаних у Служби за ОРЛ и МФХ КБЦ Земун, Београд.</p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: навести врсту _____</p>

**ђ) снимци, фотографије: ауторске илустрације**

**е) текст, навести врсту: 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:

а) Excel фајл, датотека **.xlsx**

б) SPSS фајл, датотека **.sav**

в) PDF фајл, датотека **.pdf**

г) Текст фајл, датотека **.doc; .docx**

д) JPG фајл, датотека **.jpg; .png**

е) Остало, датотека \_\_\_\_\_

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: **велики број варијабли**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **345 испитаника**

1.3.3. Поновљена мерења

а) 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, навести тип: **прикупљање податка из литературе**
- д) остало, навести шта: **дескриптивни подаци добијени самопопуњавањем упитника и интервјуисањем испитаника; израчунавање индекса телесне масе на основу унетих података о телесној висини и телесној тежини, самостално од стране испитаника (попуњавањем упитника).**

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

У „Упитник степен ухрањености“, испитаници су уписивали своју телесну висину (изражену у центиметрима) и телесну тежину (изражену у килограмима) на основу чега је се израчунавао индекс телесне масе - BMI (eng. body mass index – BMI). Потом се вршила категоризација испитаника у четири групе: потхрањени, нормално ухрањени, предгојазни и гојазни, на основу класификације статуса тежине према индексу телесне масе. Класификације статуса телесне тежине према индексу телесне масе, преузета је са званичне странице Ендокринологије, Националног центра за биотехнолошке информације (NCBI), и доступна на је URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278991/table/diet-treatment-obes.table4clas/>

### 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 је контролисан применом различитих статистичких метода, одбацавањем екстрема и валидацијом добијених података.**

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

**Упоредивањем добијених податка са подацима из литературе.**

### 3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у: **репозиторијуму Универзитета у Новом Саду**

3.1.2. URL адреса: <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.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](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, Клиничко болнички центар Земун, Београд под бројем: 27/1, за 2017. годину.**

**Комисија за етичност клиничких испитивања на човеку, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, под бројем: 01-39/153/1, за 2017. годину.**

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*

**Милан Тешић**  
dr.milantesic@gmail.com

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

**Милан Тешић**  
dr.milantesic@gmail.com

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

**Милан Тешић**  
dr.milantesic@gmail.com