



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Сања Костић

**Процена психосоцијалне димензије квалитета живота
болесница са операбилним карциномом дојке**

Докторска дисертација

**Коментори: др сци. мед. Сања Коцић, ванредни професор
др сци. мед. Ружица Козомара, редовни професор**

Крагујевац, 2019. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Сања Костић
Датум и место рођења: 02.08.1971. године, Крагујевац
Садашње запослење: лекар интерниста онколог на Клиници за онкологију КБЦ Бежанијска коса у Београду
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: „Процена психосоцијалне димензије квалитета живота болесница са операбилним карциномом дојке“
Број страница: 297
Број слика: 25 графикана и 71 табела
Број библиографских података: 279
Установа и место где је рад израђен: Клиника за онкологију КБЦ Бежанијска коса, Београд
Научна област (УДК): Медицина (интерна медицина)
Коментор: др сци. мед. Сања Коцић, ванредни професор др сци. мед. Ружица Козомара, редовни професор
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 03.07.2017. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-1119/16 од 06.12.2017. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1.Проф. др Драгана Ристић Игњатовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник; 2.Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан; 3.Доц. др Снежана Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, члан.

Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:

1.Проф. др Драгана Ристић Игњатовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;

2.Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;

3.Доц. др Снежана Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, члан.

Датум одбране дисертације:

САЖЕТАК

Увод: Карцином дојке чини око 25% свих малигнух тумора жена, са инциденцом у порасту. Новије дијагностичке процедуре и терапијски модалитети лечења резултирају успешнијим лечењем и већом стопом преживљавања жена оболелих од карцинома дојке. Циљ савременог лечења подразумева и бољи квалитет живота (*QoL*) пацијенткиња оболелих од карцинома дојке.

Циљ овог истраживања је био да се процени психосоцијална димензија квалитета живота пацијенткиња оболелих од карцинома дојке пре и после хирушке интервенције.

Материјал и методе: Анализиран је квалитет живота код 170 пацијенткиња са карциномом дојке (43 пацијенткиње <50 и 127 пацијенткиње ≥50 година) које су дијагностиковане у I и II клиничком стадијуму болести, пре и након хирушког лечења. Пацијенткиње су попуњавале упутнике Европске организације за истраживање и лечење карцинома (*EORTC-C30*), специфичну верзију за карцином дојке (*EORTC-BR23*), Бекову скалу депресивности (*BDI*) и социодемографски упитник.

Резултати: Анализом упитника *EORTC-C30* показано је да је хирушко лечење високо статистички значајно утицало ($p < 0,001$) на промену квалитета живота свих анализираних пацијенткиња са карциномом дојке а највећи пад је у димензијама когнитивне и социјалне функције. Анализа утицаја хирушког лечења на квалитет живота применом упитника *EORTC-BR23*, показала је статистички значајно погоршање квалитета живота након хирушког лечења у свим анализираним категоријама код свих пацијенткиња.

Анализа резултата скова депресивности (*BDI* скор) пре и након хирушке интервенције, показала је да је просечна вредност скова *BDI* након хирушке интервенције готово два пута повећана и да је ова разлика статистички значајна.

Анализом потреба за социјалном подршком у виду саветовалишта и другим видовима социјалне подршке, показано је да постоји статистички значајна повезаност са општим здравственим стањем и социјалним функционисањем пацијенткиња пре хирушке интервенције.

Закључак: Хирушко лечење пацијенткиња са карцином дојке утиче на промену свих категорија квалитета живота независно од старосне доби, а нарочито у физичком и

психолошком домену. Резултати указују и на јаку потребу за социјалном подршком, што захтева посебну пажњу и указује на неопходност мултидисциплинарног приступа лечењу жена са карциномом дојке.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer accounts for about 25% of all malignant tumors in women, with an increasing incidence. Newer diagnostic procedures and therapeutic modalities have resulted in more successful treatment and a higher survival rate for women with breast cancer. The goal of modern treatment is also to improve the quality of life (QoL) of breast cancer patients. The aim of this study was to evaluate the psychosocial dimension of quality of life (QoL) of breast cancer patients before and after surgery.

Material and Methods: The quality of life of 170 breast cancer patients (43 female patients <50 and 127 female patients \geq 50 years) who were diagnosed in the first and second clinical stages of the disease, before and after surgical treatment, was analyzed. Patients completed the guidelines of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), breast cancer specific version (EORTC QLQ-BR23), Beck Depression Inventory (BDI), and sociodemographic questionnaire.

Results: The analysis of the EORTC QLQ-C30 questionnaire showed that surgical treatment had a statistically significant ($p < 0.001$) change in the quality of life of all breast cancer patients analyzed, with the largest decrease in the dimensions of cognitive and social function.

The analysis of the impact of surgical treatment on quality of life using the EORTC QLQ-BR23 questionnaire showed a statistically significant deterioration in quality of life after surgical treatment in all analyzed categories in all patients.

An analysis of the results of the depression score (BDI score) before and after surgery showed that the average value of the BDI score after surgery increased nearly twofold and that this difference was statistically significant.

By analyzing the needs for social support in the form of counseling and other forms of social support, it was found that there is a statistically significant correlation with the general health status and social functioning of patients before surgery.

Conclusion: Surgical treatment of breast cancer patients affects the change of all QoL categories regardless of age, and especially in the physical and psychological domain. The results also indicate a strong need for social support, which requires special attention and indicates the need for a multidisciplinary approach to the treatment of women with breast cancer.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се коменторима, проф. др Сањи Коцић и проф. др Ружици Козомари, које су ме усмеравале у раду и пружале драгоцену подршку.

Захваљујем се колегама и сарадницима на помоћи током извођења истраживања.

Захваљујем се породици и пријатељима за сву љубав и подршку.

Посвећено родитељима, мајци Драгани и покојном оцу Владети.

С љубављу,

Сања Костић

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1 КАРЦИНОМ ДОЈКЕ.....	1
1.1.1 Епидемиологија карцинома дојке	1
1.1.2 Фактори ризика за карцином дојке	5
1.1.3 TNM класификација и стадијуми болести.....	7
1.1.4 Прогностички фактори карцинома дојке.....	10
1.1.5 Патохистолошки типови карцинома дојке	13
1.1.6 Хормонска сензитивност карцинома дојке	13
1.1.7 Клиничке карактеристике тумора дојке	13
1.1.8 Лечење карцинома дојке	15
1.2 КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА.....	21
1.2.1 Начини процене квалитета живота	22
1.2.2 Фактори који утичу на QoL	23
1.2.3 Слика тела.....	25
1.2.4 Социјална компонента.....	27
1.3 ПСИХОСОЦИЈАЛНА ПОДРШКА ЖЕНАМА.....	
ОБОЛЕЛИМ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ.....	27
1.3.1 Животна доб и карцином дојке	30
1.3.2 Социјална подршка женама са карциномом дојке	32
1.4 ДЕПРЕСИЈА.....	33
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....	42
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	43
4. РЕЗУЛТАТИ.....	50
5. ДИСКУСИЈА.....	129
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	168
7. БИБЛИОГРАФИЈА.....	173
8. ПРИЛОЗИ.....	206
9. СКРАЋЕНИЦЕ.....	216

1. УВОД

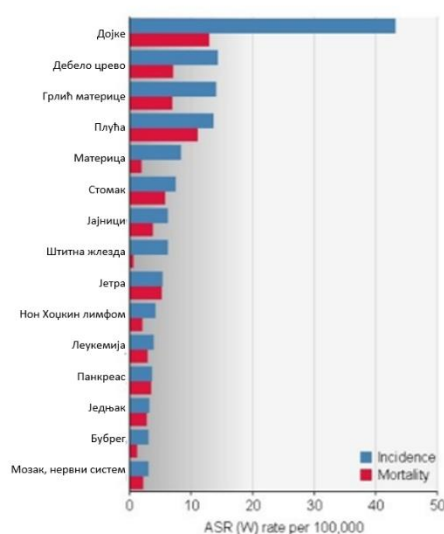
1.1 КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

1.1.1 Епидемиологија карцинома дојке

Карцином дојке је глобални јавно-здравствени проблем, не само због чињенице да болест има епидемијске размере, већ и зато што њене последице имају утицаја на све сегменте друштва. Епидемијски талас ове болести погађа и развијене и земље у развоју. Целоживотни ризик, односно кумулативна вероватноћа обољевања од карцинома дојке износи око 12,4 %, односно једна од 8 жена може очекивати да ће током свог живота оболети од ове болести. (1)

Географска дистрибуција карцинома дојке на глобалном нивоу није равномерна. Подручја у којима се региструје највиша учесталост болести су западна Европа, северна Америка, Аустралија, Нови Зеланд и неке земље јужне Америке (Аргентина), што се приписује вишој преваленцији познатих фактора ризика за ову болест у поменутиим регионима. Европска популација је такође поларизована у погледу учесталости карцинома дојке, тако да се највише стопе инциденце региструју у западној и северној Европи, док су стопе у јужној и источној Европи значајно ниже. (2)

Графикон 1. Инциденца и морталитет узроковани малигним болестима код жена у свету

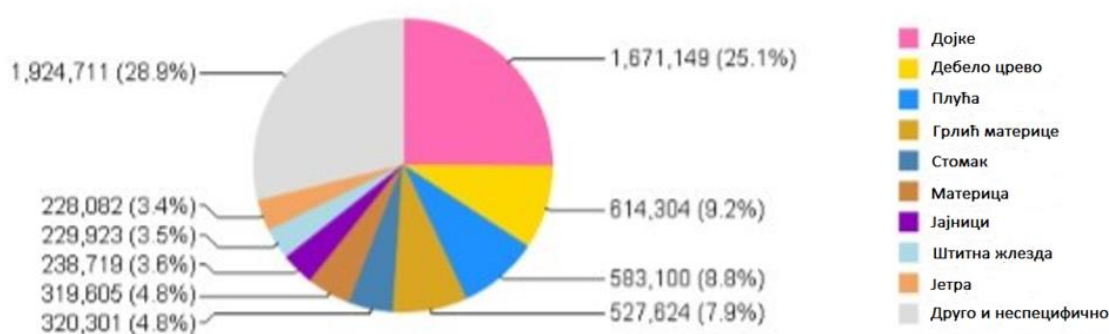


Стандардизоване стопе инциденције и морталитета представљају фиктивне вредности које се добијају одређеним техничким поступком, увођењем стандардне популације-обично је то: популација света (ASR-W), Европе (ASR-E) или транка (ASR-TRUNC). Њима се превазилазе разлике (најчешће по полу и узрасту) које постоје у различитим популацијама, тако да су погодне за поређење.

Анализа кретања инциденције карцинома дојке у западноевропским земљама показала је трендове драматичног пораста, посебно код жена старијих од 50 година, што се делом приписује ефектима организованог скрининга. Када је у питању морталитет од карцинома дојке, евидентан је тренд опадања у САД и развијеним земљама Европе. (2)

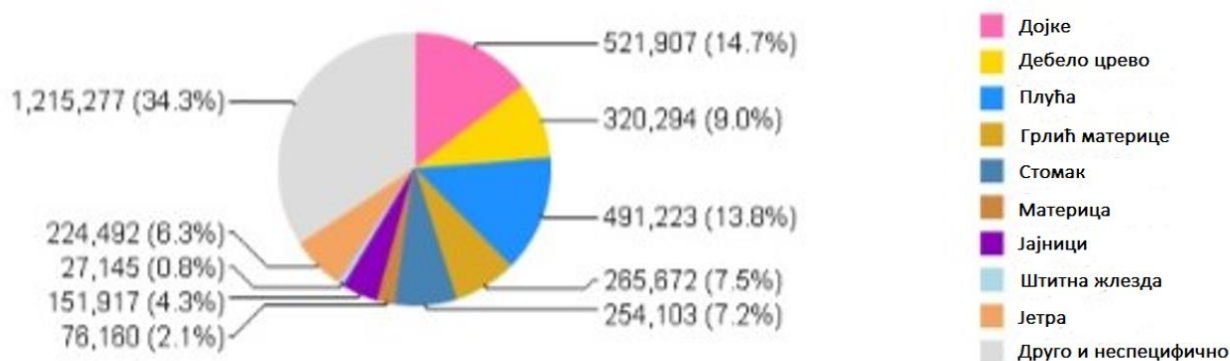
Карцином дојке чини око 25% свих малигних тумора женске популације у Европи (у најразвијенијим земљама 28%) (графикон 2), а стопа морталитета је око 14-15% (графикон 3).

Графикон 2. Стандардизована инциденца карцинома дојке у Европи на 100 000 жена



GLOBOCAN (IARC) 2012

Графикон 3. Стандардизован морталитет карцинома дојке у Европи на 100 000 жена



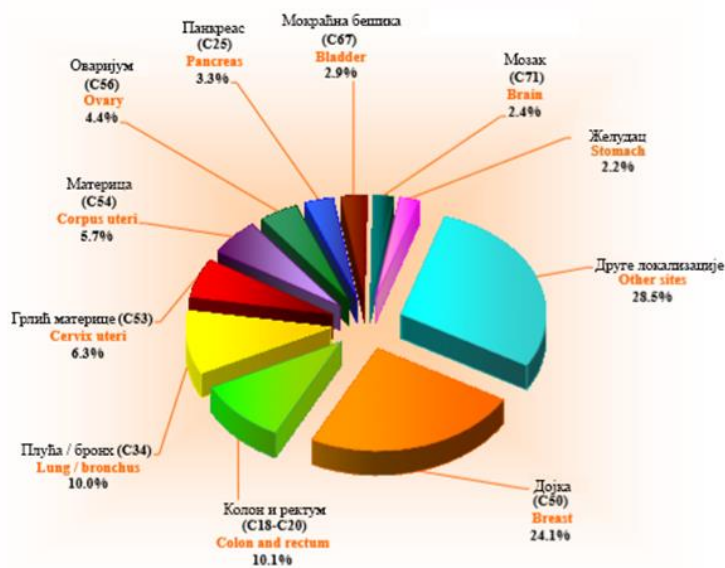
GLOBOCAN (IARC) 2012

У Србији, 26% свих оболелих и 17,5% свих умрлих жена због малигних тумора, имају дијагнозу карцинома дојке. Учесталост болести на глобалном нивоу континуирано расте већ 30 година и тај пораст износи 3,1% годишње, док морталитет варира. (1) У 2015. год. у централној Србији, стандардизована стопа инциденце карцинома дојке према популацији света (Standardized incidence rate of world population-ASR (W)) је 61.0 на

100 000 становника, а стандардизована стопа морталитета према популацији света ASR (W) је 19.8 на 100 000 становника. (3)

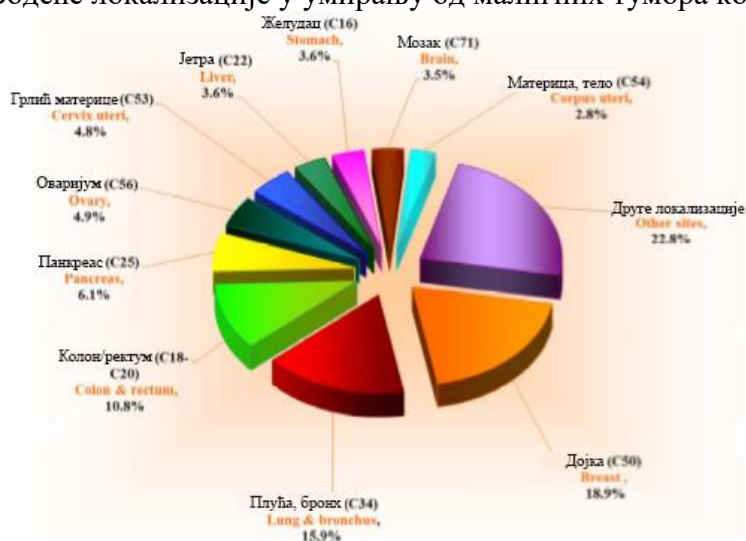
Планови за контролу и превенцију овог карцинома морају бити приоритет за доносиоце здравствене политике. Такође, неопходно је повећати свест о факторима ризика и раном откривању карцинома у мање развијеним земљама.

Графикон 4. Водеће локализације у оболевању од малигнух тумора код жена, централна Србија, 2015. године.



Регистар за рак у централној Србији, 2015. (3)

Графикон 5. Водеће локализације у умирању од малигнух тумора код жена



Регистар за рак у централној Србији, 2015. (3)

Највећи број оболелих од карцинома дојке се дијагностикује у раном стадијуму болести (I и II клинички стадијум), нешто мањи број у локално одмаклој (III клинички стадијум) и најмањи број болесница, у метастатском стадијуму болести (IV клинички стадијум). У зависности од клиничког стадијума, примењује се терапија у складу са протоколом лечења карцинома дојке уз увид у индивидуалне карактеристике болести, коморбидитете и опште стање пацијенткиње.

Од укупног броја новооболелих, 85% пацијенткиња са карциномом дојке је дијагностиковано у раном стадијуму болести, када се иницијално примењује хирушко лечење, а затим настављају други модалитети лечења који укључују радиотерапију и системску терапију (хемиотерапија, ендокринолошка и биолошка терапија). Новије дијагностичке процедуре и наведени модалитети лечења доводе до успешнијег лечења и веће стопе преживљавања жена оболелих од карцинома дојке. Према светским подацима, 5-годишња стопа преживљавања за пацијенткиње у I и II стадијуму болести је већа од 92%. (4, 5)

Табела 1. Епидемиологија карцинома дојке

Стадијум у тренутку дијагностиковања: Сједињене Америчке Државе (САД) у односу на Индију				
Стадијум	Обим	Петогодишње преживљавање	Дистрибуција	
			САД	Индија
0	Неинвазивни	100%	16%	----
I	Рани стадијум болести	100%	40%	1%
II	Рани стадијум болест	86%	34%	23%
III	Локално одмакла болест	57%	6%	52%
IV	Метастатска болест	20%	4%	24%

САД
90% DCIS или рани
стадијум инвазивне
болести
ИНДИЈА:
76% локално одмакла
или метастатска
болест

UICC World Cancer Congress 2014: Global Breast Cancer Trends

Табела 1 показује разлику између развијене (САД) и неразвијене земље (Индија) у епидемиологији карцинома дојке-процент клиничког стадијума у тренутку дијагнозе и следствено томе, 5-годишње преживљавање. (6)

1.1.2 Фактори ризика за карцином дојке

Америчко удружење за карцином (American Cancer Society, ACS) је дефинисало факторе ризика за настанак карцинома дојке, који се могу поделити на: непроменљиве, факторе узроковане животним стилем, недовољно проучене факторе и контраверзне факторе.

а) Непроменљиви фактори

- Женски пол (мање од 1% карцинома дојке годишње открије се код мушкараца).

- Године старости. Са годинама расте вероватноћа да ће дијагностикована лезија на дојци бити карцином, тако да палпабилна промена код жене са 50 година има чак 8 пута већу вероватноћу да ће бити малигна него код жене са 35 година.

- Расна припадност. У САД жене беле расе чешће обољевају у односу на афроамериканке.

- Генетски фактори. Наследни карцином се јавља код мање од 10% свих карцинома дојке. Најчешће наслеђене мутације су *BRCA 1* и *BRCA 2* гена (на хромозому 17 и 13). Код жена носиоца наведених мутација, животни ризик за настанак карцинома дојке износи од 50 до 85%. Дијагностикује се у млађем животном добу, тако да је препорука започети скрининг ових жена 10 година раније у односу на године откривања карцинома дојке код првог степена сродства. (7)

- Лична и породична анамнеза карцинома дојке. Код жена лечених од карцинома једне дојке, ризик од појаве карцинома у другој или у другој регији исте дојке је до 4 пута већи (разликовати од рецидива основне болести).

- Мамографска густина дојке. Корелацију са повећаним ризиком за карцином дојке објашњава хипотеза о кумулативној експозицији строме и епитела дојки факторима раста и хормонима. Жене са базично „гушћом” мамографском структуром имају до 2 пута већи ризик да ће развити карцином дојке у односу на жене са доминантно липоматозном грађом дојки. (8)

- Бенигне промене у дојкама, услед ексцесивног раста glandуларног ткива дојке (пролиферативне лезије) или повећања фиброзног ткива, дилатацији дуктуса или цистичних формација (непролиферативне лезије).

-Жене са атипичном епителијалном хиперплазијом имају 4-5 пута повишен ризик од настанка карцинома дојке у поређењу са женама без пролиферативних промена.

-*Lobularni karcinom in situ (LCIS)* и атипична лобуларна хиперплазија су груписани под именом лобуларна неоплазија. Доказано је да око 30% жена са LCIS развије инвазивни карцином, често билатералан, са ризиком око 15% за сваку дојку током следећих 20 година.

-Менструални фактори. Као последица продуженог излагања епитела дојке естрогену и прогестерону, рана менарха и касна менопауза воде ка већем ризику за развој карцинома дојке. (9)

-Коштана густина. Кости садрже естрогенске рецепторе и осетљиве су на циркулишући естроген, тако да жене са већом коштаном густином имају већи ризик за развој карцинома дојке. (10)

-Експозиција јонизујућем зрачењу. Зрачење грудног коша девојчица и млађих жена због Хоџкиновог лимфома, затим неких немалигних обољења (увечање тимуса), представља повећан ризик за развој карцинома дојке. Зрачна терапија примењена у узрасту млађем од 45 година у циљу лечења карцинома дојке носи повећан ризик од настанка карцинома супротне дојке. (11)

б) Фактори узроковани животним стилем

- Географска дистрибуција и социоекономски статус. Више од половине свих оболелих се налази у индустријализованим земљама, и то око 27% у Европи и 31% у северној Америци.

-Промене у репродуктивном обрасцу жена: појаву раније менархе и одложено рађање.

-Рађање. Трудноћа у ранијем добу (мање од 20 година вс. више од 30 година) смањује ризик за 50% у односу на нероткиње, а наредне трудноће додатно редукују ризик од карцинома дојке.

-Дојење. Пролонгирана лактација смањује ризик од карцинома дојке.

-Оралне контрацептивне пилуле. Употреба оралних контрацептива пре 40. године живота и дуготрајна употреба хормонске супституционе терапије резултује повећаним ризиком за настанак карцинома дојке у односу на узимање оралних контрацептива у старијој животној доби. (12)

-Лечење инфертилитета. Утврђено је да више од 4 циклуса вантелесне оплодње код жена старијих од 40 година, повећава ризик од карцинома дојке.

-Конзумација алкохола.

-Гојазност повећава ризик од настанка карцинома дојке код постменопаузних жена. Повећање телесне тежине за сваких 5 килограма рачунато од нормалне телесне тежине, повећава ризик за настанак карцинома дојке за 8%. (13)

-Физичка активност и пушење. Физичка активност има протективну улогу, док пушење повећава ризик од карцинома дојке и код пременопаузних и код постменопаузних жена. (14)

ц) *Недовољно проучени фактори:* исхрана и унос витамина, хемијска средства, крвна група.

д) *Одбачени, контраверзни фактори:* употреба антиперспираната, редовно ношење грудњака, уградња импланта, индуковани абортуси.

1.1.3 TNM класификација и стадијуми болести

Одређивање стадијума болести је поступак процене проширености малигног обољења који омогућава груписање пацијената у циљу адекватног терапијског и прогностичког приступа пацијенту.

TNM систем (*Tumor, Nodes and Metastases*) је базиран на анатомској проширености болести. „Т“ (*Tumor*) представља статус примарног тумора, „N“ (*Nodes*) статус регионалних лимфних чворова а „M“ (*Metastases*) означава присуство удаљених метастаза.

Две велике светске организације су надлежне за TNM систем: Међународна унија за борбу против карцинома (*Union Internationale Contre le Cancer-UICC*) и Амерички удружени комитет за карцином (*American Joint Committee for Cancer-AJCC*). Одређивање стадијума карцинома по TNM систему је поступак који је подложен променама следствено новим сазнањима. (15)

TNM класификације може бити:

1. анатомска - дефинише само Т, N и М категорије;

2. прогностичка - укључује Т, N, М категорије, градус тумора, хормонски статус, *HER2* статус, мулти-генске панеле. Може бити базирана на клиничким или патолошким карактеристикама.

Табела 2. Анатомијски стадијум карцинома дојке

АНАТОМСКИ СТАДИЈУМ / ПРОГНОСТИЧКЕ ГРУПЕ			
Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум IA	T1*	N0	M0
Стадијум IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Стадијум IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Стадијум IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадијум IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Стадијум IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадијум IIIC	Any T	N3	M0
Стадијум IV	Any T	Any N	M1

* T1 укључује T1mi. ** T0 и T1 тумори са нодалном микрометастазом су једино искључени из стадијума IIA и класификовани као стадијум IB.

AJCC 8th Edition Breast Staging System 2018 (16)

Табела 3. Примарни тумор - Т статус

T	примарни тумор
TX	примарни тумор се не може проценити
T0	нема доказа о примарном тумору
Tis	carcinoma in situ
Tis (DCIS)	duktalni karcinom in situ
Tis (LCIS)	lobularni karcinom in situ
Tis (Paget)	<i>Paget-ova bolest bradavice</i>
T1	тумор ≤ 20 mm у највећем дијаметру
Tmi	тумор ≤ 1 mm у највећем дијаметру
T1a	тумор > од 1 mm али ≤ 5mm
T1b	тумор > од 5 mm али ≤ 10 mm
T1c	тумор > од 10 mm али ≤ 20 mm
T2	тумор > од 20mm али ≤ 50mm
T3	тумор > 50mm
T4	тумор било које величине са директним ширењем на зид грудног коша или кожу
T4a	ширење у зид грудног коша
T4b	улцерација коже дојке, истострани сателитски чворови у кожи или едем коже (peau d'orange)
T4c	4a и 4b
T4d	инфламаторни карцином

Табела 4. Регионални лимфни чворови - N статус

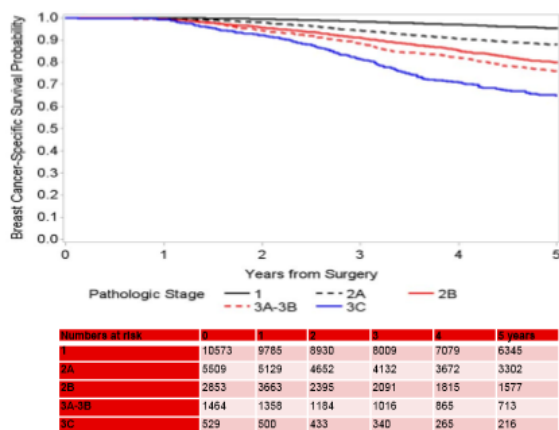
N	регионални лимфни чворови (LN)
NX	регионални LN се не могу проценити
N0	регионални LN без метастазе
N1	метастаза у истостраном аксиларном LN нивоа I и II
N2	
N2a	метастазе у истостраним аксиларним LN фиксиране међусобно или за друге структуре
N2b	метастазе само у клинички евидентном LN око артерије мамарије интерне у одсуству клинички евидентних метастаза у аксиларним LN.
N3	
N3a	метастазе у интраклавикуларном LN
N3b	метастазе у LN аксиле или артерије мамарије интерне
N3c	метастазе у супраклавикуларном LN

Табела 5. Удаљене метастазе – M статус

Mo	одсуство клиничких или радиографских доказа о удаљеним метастазама
cMo(i+)	присуство микроскопски детектованих туморских ћелија у циркулишућој крви, коштаном сржи које нису веће од 0,2mm код пацијената без симптома или знакова метастаза
M1	детектабилне удаљене метастазе детерминисане клиничким или радиографским знацима и/или хистолошки доказане туморске ћелије веће од 0,2mm

Најновији статистички подаци објављени у *AJCC 8th Edition Breast Cancer Staging system*, указују на корелацију између клиничког стадијума и 5-годишњег преживљавања. (Табела 6) (16)

Табела 6. *Kaplan-Meir*-ово 5-годишње преживљавање пацијената са карциномом дојке на основу патолошког стадијума болести ; *AJCC 8th Edition Breast Staging System 2018* (16)



5-year breast cancer specific survival Kaplan-Meier estimates by pathologic stage

Stage	N N= 20,928	5Y BCSS K-M	5Y BCSS Cox
I	10573	95.3%	94.5%
IIA	5509	87.9%	87.6%
IIB	2853	79.8%	80.7%
IIIAB	1464	75.9%	78.5%
IIIC	529	64.8%	68.0%

Abbreviations ---n: number of patients; BCSS: breast cancer-specific survival; 5Y: 5-year

Из наведене табеле се види да већи клинички стадијум карцинома дојке у тренутку дијагнозе, доводи до смањења 5-годишњег преживљавања пацијената са карциномом дојке.

Табела 7. Соx-ова регресија 5-годишњег преживљавања пацијенткиња са карциномом дојке на основу патолошког статуса и година

Стадијум	Старост < 40		Старост: 40-69		Старост ≥ 70	
	N	BCSS	N	BCSS	N	BCSS
N=20928						
I	964	92.5%	8178	94.7%	1431	95.3%
IIA	813	83.6%	4139	88.2%	557	89.5%
IIB	554	75.3%	2062	81.9%	237	83.9%
IIIB	243	72.2%	1110	79.5%	111	81.7%
IIIC	81	59.8%	409	69.6%	39	72.8%

AJCC 8th Edition Breast Staging System (16)

Из табеле 7 се види да већи клинички стадијум карцинома дојке у тренутку дијагнозе доводи до смањења 5-годишњег преживљавања у свим категоријама старосне доби. Са друге стране, унутар истог клиничког стадијума болести постоје разлике у 5-годишњем преживљавању у зависности од животне доби. (16)

1.1.4 Прогностички фактори карцинома дојке

Прогностички фактори су карактеристике самог пацијента и тумора и битно одређују исход болести. Прогноза раног (операбилног) карцинома дојке је одређивање вероватноће поновне појаве болести (релапса) после радикалног хирушког одстрањења примарног тумора дојке. Прогностички фактори морају бити независни од других

фактора прогнозе, репродуцибилни и валидирани. Одређивање свих „класичних“ прогностичких фактора обавезно је код сваке болеснице са раним карциномом дојке - патолошка величина тумора, статус аксиларних лимфних нодуса (LN), хистолошки градус тумора, хистолошки тип тумора, лимфоваскуларна инвазија, Нотингем прогностички индекс (NPI), маркери пролиферативности Ki67, статус стероидних рецептора (SR - ER и PR), *HER2/neu*, тестови мултигенских профила тумора, старост болеснице и менструални статус. (17)

Табела 8. Прогностички фактори у раном карциному дојке

ФАКТОР	НАПОМЕНА
Патолошка величина тумора	pT изражено у мм представља највећу димензију примарног тумора, измерену микроскопски на хистолошком препарату. Уколико постоје 2 или више тумора, pT је највећа димензија највећег тумора. Уколико у инвазивном тумору постоји и <i>in situ</i> компонента, патолог мери само инвазивни део тумора.
Статус аксиларних лимфних нодуса (LN)	pN је најснажнији прогностички фактор; потребно је прегледати најмање 8-10 LN аксиле да би правилно проценили прогнозу. Изражава се као захваћеност LN (N0 или N+), и код N+ обавезно је одредити број захваћених LN. Микроинвазија само једног LN (мања од 0,2 мм) се не сматра захваћеношћу аксиле. Статус имтрамамарних LN има исти значај, али дисекција истих не побољшава прогнозу.
Хистолошки градус тумора	Хистолошки градус (I-III) је комплексни фактор који се израчунава на основу скоровања процента тубуларних формација, нуклеарног плеоморфизма и броја митоза.
Хистолошки тип тумора	Неки ретки хистолошки типови могу имати донекле другачију прогнозу од два најчешћа типа (дукталног инвазивног и лобуларног инвазивног типа).
Лимфо - васкуларна инвазија	Присутна лимфо-васкуларна инвазија указује на лошу прогнозу.
Нотингем прогностички индекс (NPI)	Комплексни индекс, укључује величину тумора, градус и статус LN; може користити за брзу оријентацију о прогнози.
Маркери пролиферативности Ki 67	Индекси ћелијске пролиферативности указују на сличну карактеристику тумора као и хистолошки градус. У рутинској пракси се примењује једино Ki67.
Статус стероидних рецептора (SR)- ER и PR	Статус SR је снажан предиктивни фактор за процену хормонске сензитивности тумора. Као прогностички фактори, SR нису снажни независни фактори прогнозе, али се користе у комбинацији са осталим факторима и HER2 при сврставању пацијената у прогностичке групе.
HER2/neu (c-erb B2)	Такође мање снажан прогностички фактор, а снажан предиктивни фактор за одговор на анти-HER2 агенсе. Позитивност HER2 се доказује имунохистохемијски (HER2=3+,оверекспресија рецепторског протеина); или CISH методом (присутна амплификација гена); или FISH методом (присутно >2,2 копије гена).
Тестови мултигенских профила тумора	ONCOTYPE DX i MAMMAPRINT прецизније дефинишу фенотип тумора и указују на ризик од релапса болести, на другачији начин од комбинације класичних параметара прогнозе.
Старост болеснице	Старост има улогу дихотомног прогностичког фактора и издваја болеснице до 35 године живота као прогностички лошију групу.
Менструални статус	Постменопауза представља период након трајног престанка менструације и настаје као последица трајног престанка синтезе естрогена у јајницима.

Други биолошки маркери, као што су тумор супресор гени (p53, nm23), *Heat shock protein* (hsp 27), pS2, фактор туморског раста-алфа (TGF- α), *katapsin D*, *urokinaza-plazminogen aktivator* (uPA) и *plazminogen aktivator inhibitor* (PAI-1), фактори ангиогенезе и други још увек се не могу препоручити за рутинску клиничку примену. (17)

1.1.5 Патохистолошки типови карцинома дојке

Најчешћа патохистолошка форма карцинома дојке је аденокарцином који се јавља у каналима и лобулима ткива дојке. Може се јавити као *carcinoma in situ* – ductalni *carcinom in situ* (DCIS) и *lobularni carcinom in situ* (LCIS), чије се лечење најчешће завршава искључиво хирургијом. Други патохистолошки тип је инвазивни карцином дојке, који је и најчешћа врста карцинома дојке. Може бити дуктални инвазивни карцином (80-90% случајева) и лобуларни инвазивни карцином дојке (до 12%). Веома редак облик карцинома дојке је Пагетова болест, која почиње у каналима дојке а затим се шири на кожу око брадавице. Обично се открива услед абнормалне промене боје и текстуре брадавице. Око 2,6% тумора чини папиларни карцином, док муцинозни подтип чини 1,8% свих карцинома дојке. (17, 18)

1.1.6 Хормонска сензитивност карцинома дојке

Карцином дојке може бити хормонски осетљив и хормонски резистентан, због чега се обавезно одређује статус стероидних рецептора тумора. Дефиниција „рецептор позитивних тумора“ подразумева позитивни статус рецептора за естроген (ER) или рецептора за прогестерон (PR), или оба рецептора. Рецептор негативним туморима сматрају се они код којих је негативан статус ER и PR. По овој дефиницији, око 75% свих карцинома дојке је рецептор позитивно. Код пацијената који су претходно већ одговорили на неку хормонску терапију, то је директан доказ да се ради о хормонозависном тумору. Тумори дојке су по правилу нехомогени у погледу садржаја и распореда рецептора, што делимично објашњава разлику у садржају или позитивности рецептора одређених у различитим узорцима из истог тумора, или у различитим туморским лезијама код истог пацијента. (19)

HER2 (human epidermal growth-factor receptor) припада групи трансмембранских рецептора за факторе раста. Кодираан је протоонкогеном *cerB-2*, локализованом на 17 хромозому који се у литератури налази под именима *HER2/neu*, *HER2* онкопротеин, онкоген и протоонкоген. Одређивање експресије и амплификације *HER2* у карциному дојке постало је неопходан водич за свакодневну клиничку праксу, јер експресија *HER2/neu* корелира са лошом прогнозом и повећаном учесталошћу релапса. Такви карциноми су слабо диферентовани, повећане пролиферације и лимфоидне инвазије. Око 20-30% карцинома дојке је *HER2*-позитивно. (20)

Присуство *HER2* рецептора не значи само по себи резистенцију на хормонску терапију. Ипак, 50% тумора са *HER2* позитивним статусом удружено је са позитивним SR, док је већина SR позитивних тумора *HER2* негативна. Осим тога, тумори који су ER-позитивни и *HER2*-позитивни, због комуникације нисходних путева спровођења сигнала из оба рецептора, могу бити слабије осетљиви на тамоксифен а изгледа, више осетљиви на инхибиторе ароматазе (IA). (21)

1.1.7 Клиничке карактеристике тумора дојке

Најчешће присутан симптом карцинома дојке је безболни тумефакт, ретракција брадавице и хеморагична секреција из брадавице. У циљу дијагностике тумора дојке, након клиничког прегледа, неопходно је урадити дијагностичке процедуре које обухватају мамографију, ултразвук дојке а по налогу радиолога и магнетну резонанцу дојки. Сензитивност и специфичност мамографије за дијагнозу карцинома дојке износи око 90% а малигни тумор дојке мамографски се презентује као дводимензиона промена која има ексцентричну и ирегуларну спикларну ивицу. Ултразвучна дијагностика има допунски значај у циљу утврђивања увећаних лимфних нодуса. Након клиничке и спроведене радиографске дијагностике, планира се биопсија тумора ради патохистолошке потврде и одређивања постојања стероидних и *HER2* рецептора. За утврђивање стадијума болести потребно је урадити и рендгенски снимак плућа, ултразвучни преглед абдомена, евентуално компјутеризована томографија (*MSCT*), рендгенски снимак аксијалног скелета, а по потреби и скинтиграфију скелета.

1.1.8 Лечење карцинома дојке

Лечење пацијената са карциномом дојке зависи од стадијума болести и спроводи се на основу јасно дефинисаних водича. Основа лечења раног карцинома дојке је хирушко лечење а након тога, адекватна адјувантна хемио/хормонална терапија уз радиотерапију. Избор адјувантне хемио/хормоналне терапије зависи од прогностичких и предиктивних фактора.

-Хирургија инвазивног карцинома дојке

Лечење примарног, локорегионалног карцинома дојке у I и II клиничком стадијуму болести састоји се од хирушког лечења са/без додатне адјувантне терапије. Циљ хирушког лечења је уклањање тумора дојке и метастаза у регионалним лимфним чворовима и укључује или туморектомију или мастектомију.

Поштедна операција карцинома дојке (Breast Conservation Surgery, BCS; Breast Conservation Therapy, BCT) подразумева уклањање тумора са зоном околног здравог ткива дојке. У англосаксонској терминологији користе се и називи лампектомија (lump, tumor – lumpectomy) и сегментектомија (segmentectomy), а у нашем језику у употреби су називи туморектомија, парцијална ресекција или квадрантектомија. Постоперативна радиотерапија дојке је обавезна а лежиште тумора се обележава титанијумским клипсевима ради индивидуалног планирања радиотерапије.

Класична модификована радикална мастектомија подразумева уклањање комплетног ткива дојке са већим делом елиптично ексцидиране коже и дисекцијом пазушне јаме. Врсте мастектомија су: проста мастектомија (simplex); модификована радикална мастектомија (Madden, Patey); радикална мастектомија (Halsted); мастектомија са очувањем коже дојке (Skin sparing mastectomy) са примарном реконструкцијом дојке која обухвата имплантацију ендопротезе субпекторално.

Поштедна операција карцинома дојке (BCS) сада је добро утврђена алтернатива мастектомији за лечење раног стадијума рака дојке. Неколико рандомизованих клиничких испитивања из Европе и Северна Америка су потврдиле да BCS и радикалне процедуре дају сличне резултате за преживљавање. Анализом око 5000 пацијената, показано је да је преживљавање од 10 година приближно једнако за обе стратегије

хирушког лечења. Радиотерапија дојке након *BCS* смањује ризик од новог тумора у дојкама. (22)

Пацијенти морају бити информисани о терапијским опцијама и уколико је могуће, да бирају модалитет хирушког лечења. Свим пацијентима којима се ради мастектомија (по предлогу хирурга или према њиховом избору) морају бити предложени типови реконструкције.

-Терапијски поступци у пазушној јами

Ако поставимо дијагнозу позитивног лимфног нодуса неоперативном методом код пацијената са раним карциномом дојке, обавезна је и дисекцију аксиле са циљем уклањања свих лимфних нодуса. Комплетна дисекција аксиларних лимфних нодуса (ниво III) је ефикасна у контроли регионалне болести. Стопа рецидива се креће од 3-5 % у петогодишњем интервалу.

Минимална хирургија аксиле без радиотерапије доводи до веће стопе рецидива. *Edinburg-ška* студија је показала да пацијенти код којих су биопсијом доказани позитивни аксиларни лимфни нодуси и код којих је потом примењена радиотерапија имају сличну стопу рецидива као пацијенти код којих је рађена комплетна (ниво III) дисекција.

У последње време је *sentinel lymph node biopsija* (SLNB) постала стандард за аксиларно стажирање. Ова техника обезбеђује прецизну процену аксиларног статуса, ниску стопу лажно негативних резултата уз значајну редукцију морбидитета, посебно лимфедема руке. Комбинована техника (витална боја, радиоизотоп) је препоручена метода. Хируршко стажирање аксиларних лимфних нодуса мора бити обављено сентинел ибиопсијом (препоручено), биопсијом или дисекцијом. Уколико се изводи биопсија аксиле, најмање 4 лимфна нодуса морају бити уклоњена. (23)

Рутинска дисекција за већину пацијената је непотребна. Уколико је SLNB позитиван (макро или микро метастазе) даља аксиларна дисекција (или радиотерапија) се препоручује. Потреба за адјувантном терапијом разјашњена је испитивањем бројних прогностичких фактора. Адјувантна терапија обухвата локалну радиотерапију на подручју дојке и системске третмане са циљем ерадикације микрометастаза-ендокрину терапију, хемиотерапију и биолошку терапију. (21)

BCS и мастектомија могу бити повезане са компликацијама као што је лимфедем руке и поремећена функција рамена. (24, 25) Раније студије повезивале су оштећење рамена и руку, укључујући лимфедем руке, са различитим врстама операције карцинома дојке. (24, 25) Ризик фактори одговорни за развој лимфедема укључују број метастатских захваћених лимфних чворова, прекомерну тежину, врсту операције и радиотерапију. Поједини аутори описују већу појаву лимфедема код жена које су подвргнуте мастектомији (26, 27) али остале студије нису успеле да идентификују врсту операције као фактор ризика за отицање руке. Неке студије су показале да су жене којима је рађена мастектомија имале ограничени домет покрета у поређењу са женама које су имале BCS. (25)

-Системско адјувантно лечење

Савремено схватање дефинише појаву субклиничких микрометастаза у време операционог захвата и неопходност примене додатне, „адјувантне” системске терапије код највећег броја болесника. (28) Ефикасност овог лечења се процењује на основу дужине преживљавања без болести и укупног преживљавања. Клинички стадијуми I, IIА и IIВ карцинома дојке сматрају се раним стадијумима тј. операбилним и потенцијално курабилним. Адјувантна терапија се примењује након хирушког лечења и то у виду хемиотерапије и/или хормонске терапије. (29)

Ставови о адјувантној хемиотерапији су се допуњавали и мењали тако да данас постоје потврђени принципи, мада и даље остају многи аспекти адјувантне хемиотерапије који су у фази истраживања. Адјувантни хемиотерапијски режим може се сматрати ефикасним само ако се докаже да значајно продужава слободни интервал без болести и/или укупно време преживљавања у односу на стандардну хемиотерапију, и то само уколико су резултати добијени у оквиру контролисаних клиничких студија. Сви принципи адјувантног системског лечења жена сумирани су у препорукама ESMO (*European Society for Medical Oncology*-европско удружење медијалних онколога) и NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*-америчко удружење медијалних онколога). Болеснице се класификују у три групе, тј. група са ниским, средњим и високим ризиком за релапс болести. (30)

Tabela 9. Категорије ризика за болеснице са операбилним карциномом дојке

Низак ризик	Негативни аксиларни лимфатици (N-) и све доле наведено	Претпостављени ризик од релапса у току 10 година (%)
	<ul style="list-style-type: none"> • $pT \leq 2cm$ • градус 1 • без екстензивне васкуларне инвазије • ER и/или PR присутни • без HER2 оверекспресије или амплификације • старост > од 35 година 	< 10
Интермедијерни ризик	Негативни аксиларни лимфатици (N-) и најмање једна од наведених категорија	
N0	<ul style="list-style-type: none"> • $pT > 2cm$, или • градус 2-3, или • присутна екстензивна васкуларна инвазија или • одсуство ER и PR, или • без HER2 оверекспресије или амплификације, или • старост ≤ 35 година или • захваћени аксиларни лимфатици (1-3) уз присуство ER и/или PR, и уз одсуство HER2 оверекспресије или амплификације 	10-50
N+		
Висок ризик	Захваћени аксиларни лимфатици (1-3) уз	
	<ul style="list-style-type: none"> • ER и PR негативне рецепторе или • HER2 оверекспресија или амплификација или • метастазе у 4 или више аксиларних лимфатика 	>50

Стандардни хемиотерапијски протоколи су базирани на антрациклинима (АС-доксорубицин, циклофосфамид, FAC-флуороурацил, доксорубицин, циклофосфамид, FEC-флуороурацил, епирубицин, циклофосфамид), затим CMF (циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил), као и хемиотерапијски протоколи базирани на таксанима (паклитаксел и доцетаксел). Први терапијски избор су антрациклински режими, док се CMF протокол може примењивати у групама са најнижим ризиком, или уколико су присутне контраиндикације за примену антрациклина. (31) Клиничке студије су показале да комбинација таксана са доксорубицином је далеко ефикаснија од монотерапије, што резултира значајним продужењем укупног преживљавања. (32) Развој модерне онкологије непосредно је повезан са напретком у области молекуларне

биологије, захваљујући којем је откривен низ туморских антигена који су сада мета савремене, такозване циљне онкотерапије (*target therapy*).

Трастузумаб је моноклонско антитело које се специфично везује за рецептор на површини ћелије. Делује антипролиферативно, активира имунски систем процесом који се назива ћелијска цитотоксичност зависна од антитела. *HER2* позитивни карциноми дојке су осетљиви на хемиотерапију која садржи антрациклинске лекове, док су резистентни на примену алкилирајућих лекова, као што су CMF. (33) Поред трастузумаба, у клиничкој употреби су и други анти *HER2* лекови-лапатиниб, пертузумаб и трастузумаб емтанзин.

Ендокрина терапија је саставни део лечења хормонски зависног карцинома дојке, а присуство рецептора за *ER* и *PR* у примарном тумору, представља стандардне предиктивне факторе одговора на хормонску терапију. Стандард лечења је тамоксифен а друга генерација хормонске терапије, као што су инхибитори ароматазе (Летрозол, Анастразол и Ехеместан), показала је супериорност у лечењу карцинома дојке код постменопаузних жена. Ова група лекова супримира синтезу естрогена инхибицијом ензима ароматазе, блокирајући тако ароматизацију андрогена у естрогене у периферним ткивима. (34)

С обзиром да је најважнији циљ онколошког лечења продужено укупно преживљавање (*overall survival-OS*) и време без релапса болести (*disease free interval-DFI*), неопходно је планирати лечење карцинома дојке на основу прогностичких фактора и одеђивања ризика за релапс.

Табела 10. 5-годишње преживљавање пацијенткиња са карциномом дојке на основу патолошког статуса, хормонског статуса, *HER2* статуса и хистолошког градуса. (16)

Stage	TNBC, Grade 2		TNBC, Grade 3		HR+/HER2+ (T), Grade 2		HR+/HER2+ (T), Grade 3		HR-/HER2+ (T), Grade 2		HR-/HER2+ (T), Grade 3		HR+/HER2-, Grade 1		HR+/HER2-, Grade 2		HR+/HER2-, Grade 3		
	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	N	BCSS 95% CI	
N=14,675	I	117 92.7-94.5	851 86.3-88.9	109 97.0-98.2	232 94.1-96.5	20 95.5-97.2	162 91.2-94.4	1067 97.4-98.5	3628 96.2-97.0	1431 92.6-94.1	93.6	87.6	97.6	95.3	96.3	92.8	97.9	96.6	93.3
	IIA	61 84.5-88.1	710 72.2-76.6	52 93.4-96.1	116 87.4-92.2	7 90.1-94.0	109 81.5-87.9	254 94.3-96.6	1406 91.8-93.4	943 84.3-87.1	86.3	74.4	94.8	89.8	92.0	84.7	95.5	92.6	85.7
	IIB	27 76.0-81.7	374 58.8-65.3	14 89.6-93.8	70 80.4-87.8	1 84.5-90.5	51 71.8-81.3	72 91.0-94.6	699 87.0-89.6	543 75.9-80.1	78.8	62.0	91.7	84.0	87.4	76.4	92.8	88.3	78.0
	IIIB	9 71.4-78.7	161 52.0-60.6	12 87.5-92.7	53 76.8-85.6	5 81.6-88.6	61 66.9-78.0	46 89.1-93.6	407 84.3-87.9	318 71.2-77.0	75.0	56.1	90.0	81.0	85.0	72.2	91.4	86.1	74.0
	IIIC	6 58.8-70.1	72 35.4-47.8	10 81.3-89.1	35 66.3-79.0	2 72.9-83.3	40 53.6-68.7	18 83.6-90.6	139 76.3-82.6	129 58.3-68.0	64.2	41.1	85.1	72.4	77.9	60.7	87.0	79.4	63.0
	IIIC	6 58.8-70.1	72 35.4-47.8	10 81.3-89.1	35 66.3-79.0	2 72.9-83.3	40 53.6-68.7	18 83.6-90.6	139 76.3-82.6	129 58.3-68.0	64.2	41.1	85.1	72.4	77.9	60.7	87.0	79.4	63.0

Physician to Physician AJCC 8th Edition (16)

Табела 11. Мултиваријантни *Cox*-ов регресиони модел (N=14,675) који укључује године и патолошки статус, хормонски, *HER2* статус и хистолошки градус

Коваријабла	Ниво	HzR	95% CI	p
Старост у тренутку дијагностификовања	< 40	1.55	1.39-1.72	<.0001
	40-69	REF		
	≥ 70	1.05	0.90-1.23	0.55
Патолошки стадијум	I	REF		
	IIA	2.21	1.98-2.48	<.0001
	IIB	3.47	3.07-3.91	<.0001
	IIIB	4.27	3.71-4.91	<.0001
	IIIC	6.55	5.49-7.81	<.0001
Биолошки подтип	TNBC	1.92	1.74-2.12	<.0001
	HR+/HER2+ (T)	0.68	0.53-0.87	0.002
	HR-/HER2+ (T)	1.07	0.85-1.34	0.58
	HR+/HER2-	REF		
Нуклеарни градус	1	REF		
	2	1.63	1.26-2.11	0.0002
	3	3.19	2.47-4.13	<.0001

Abbreviations - HzR: hazard ratio, CI: confidence interval, Ref: reference group (1.00)
HzR refers to the hazard ratio of death with breast cancer.

Physician to Physician AJCC 8th Edition (16)

1.2 КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА

Термин квалитет живота (Quality of Life-QoL) појавио се средином 20. века у домену социологије и психологије и од тада, интерес за његово проучавање стално расте. Касније је уведен термин „здравствено условљен квалитет живота“ (Health-related quality of life), који представља субјективан однос болесника према сопственој болести, њеном лечењу и животу уопште. (35)

Савремени концепт лечења подразумева и побољшање QoL пацијенткиња оболелих од карцинома дојке. Нема једнозначне дефиниције али се зна да концепт QoL укључује когнитивне и емоционалне перцепције коју особа има о себи и свету. Данас је најшире прихваћена дефиниција *WHO* (Светска здравствена организација) која QoL дефинише као „перцепција властите животне позиције од стране појединца, у контексту културе и вредносног система у коме живи, а у вези је са његовим циљевима, очекивањима, стандардима и интересовањима.“ (36)

QoL пацијенткиња са карциномом дојке је сложен, вишедимензионалан и зависи од физичких, психолошких, друштвених и сексуалних фактора. Основне димензије QoL у вези са здрављем су: физичко функционисање, симптоми везани за болест или лечење, психичко функционисање (емоционално стање и когнитивне функције) и друштвено функционисање (социјална интеракција). Социјална подршка је дефинисана генерално као информација, савет или помоћ кроз контакт са неком друштвеном мрежом која има благотворно дејство на примаоца. (37)

Пацијенти са карциномом дојке показују знатно лошији укупни QoL и перципирани здравствени статус од здравих жена које живе под истим условима, што се огледа у нижим резултатима QoL у области физичког и психичког функционисања. Постоји много фактора који утичу на QoL пацијената а неке студије указују и на корелацију између социо-демографских података и клиничких карактеристика, као што су године живота у тренутку дијагностиковања, хистолошки степен тумора, тип хирургије и радиотерапија. (38)

Уопште, циљеви онколошког лечења су излечење или значајно продужење живота, као и да се осигура најбољи могући QoL пацијената. (39)

Подаци из литературе и клиничког рада указују на велики психосоцијални стрес који пацијенткиње доживе након дијагностиковања карцинома дојке. Уколико се карцином

дојке дијагностикује у раном клиничком стадијуму болести, лечење се започиње хирушком интервенцијом. Невезано за модалитет даљег системског (хемиотерапија, хормонотерапија или биолошка терапија) или локалног лечења (радиотерапија), све пацијенткиње пролазе кроз период страха, анксиозности и одређеног степена депресије, што све може утицати на QoL.

1.2.1 Начини процене квалитета живота

Мерења QoL нам омогућавају разумевање механизма путем којих здравље, болест и медицинске интервенције утичу на QoL а са друге стране, указују на начине којима можемо утицати на његово побољшање.

Приликом одлука о планираном лечењу, најчешћи скор системи за оцену општег стања односно PS (Performance status) болесника оболелог од малигне болести, јесу *Karnofsky index* и *ECOG/WHO/Zubrod scor*. PS пацијента представља глобалну меру функционалне способности пацијента која је директно повезана са преживљавањем (бољи PS, време преживљавања је дуже). Овај начин процене стања оболелих показује и бројне недостатке, пре свега обраћање пажње на физичко функционисање болесника а занемаривање психичког, психосоцијалног, емоционалног и егзистенцијалног аспекта живота. (40)

Технолошки напредак и нови дијагностички и терапијски поступци резултирали су већом стопом преживљавања жена са карциномом дојке, што води све већем интересу за процену QoL ових жена. Осамдесетих година 20. века појављују се студије које као један од истраживачких циљева постављају QoL болесника. (41)

Инструменти који се најчешће користе за мерење QoL у клиничким студијама су упитници који треба да буду једноставни, кратки (време попуњавања до 15 минута) и лаки за примену. Неопходно је да их пацијент сам попуњава. Упитник треба да покрива најмање четири основна домена квалитета живота: физичке симптоме болести, физичко и „role“ функционисање (код нас преведено као обављање дужности), психолошко и социјално функционисање. (42)

За испитивање и поређење QoL онколошких болесника најчешће се користе упитници који су специфично дизајнирани за ове болеснике: *The European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC

QLQ-C30), односно додатак (модул) за карцином дојке (EORTC QLQ-BR23), *The Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) и други.

Највише коришћен упитник у онкологији развијен је од стране EORTC-а. Године 1980. у складу са повећаним интересовањем за QoL онколошких болесника, група специјалиста из различитих области (онколози, радиолози, психијатри, психолози, социјални радници...) развила је упитнике који су довољно валидни и истовремено довољно специфични за малигне болести. Постоји основни тзв „core“ упитник који је дизајниран за све болеснике, без обзира на локализацију и врсту тумора. Он се допуњава упитником тј. модулом специфичним за дијагнозу и/или врсту лечења.

Овај приступ подмирује два основна захтева када је у питању процена QoL: довољан степен генерализације који ће дозволити поређења и поседује одређен степен специфичности за процену истраживачких питања и проблема који су значајни за неку конкретну студију или врсту тумора.

Основни разлог за мерење QoL у свакодневној клиничкој пракси је да обезбеди лечење усмерено више ка пацијенту него према болести. Сврха мерења QoL је поређење група пацијената, обично током одређеног временског периода и/или код којих су примењени одређени модалитети лечења. (43)

У редовној клиничкој пракси, постоји потреба оваквог мерења како би се идентификовали проблеми који су за пацијента најзначајнији а са друге стране, да се омогући доношење одлуке о специфичном лечењу и палијативним процедурама која се заснива на приоритетима и жељама болесника.

1.2.2 Фактори који утичу на QoL

QoL везан за карцином дојке је сложен и мултидимензионалан. Једно од битних питања је идентификовање фактора (физички, психолошки и расно / етнички фактори) и дефинисање њиховог утицаја на QoL који може бити:

-позитиван (редовна физичка активност и индекс телесне масе у нормалном опсегу) и

-негативан (проблем са раменом, лимфедем, лоше физичко здравље, депресивни симптоми). (37)

а) Физички фактори

Физички фактори су проблем са раменом, лимфедом, лоше физичко здравље, редовна физичка активност и индекс телесне масе.

Лимфедом представља акумулацију лимфе у интерстицијалним просторима, првенствено у субкутаном масном ткиву. Уобичајени је нежељени ефекат код пацијенткиња са карциномом дојке код којих је урађена хируршка дисекција аксиларних лимфних чворова и/или радиотерапија. Јавља се код приближно 15-30% пацијенткиња, са нижом учесталošћу након биопсије SLNB. (44, 45) Већина пацијенткиња развија лимфедом руке у року од четири године након третмана. (46)

Жене са различитим манифестацијама проблема са руком, без или са дијагностикованим лимфедомом имају значајно смањен QoL у поређењу са пацијенткињама без наведених тегоба. Лимфедом је само једно питање у спектру различитих проблема горњих екстремитета. У јакој корелацији са лошим резултатима QoL је бол у руци а остали симптоми укључују мере функционирања, као што су тешкоће писања и немогућност покретања прстију, осећаја тежине у једној руци и промена структуре коже.

Старост се идентификује као најзначајнији фактор ризика, јер се лимфатичне анастомозе јављају лакше код млађих пацијената. Неопходно је истаћи важност постоперативног физикалног третмана и рехабилитације у превенцији лимфедема и едукација пацијената о факторима ризика.

б) Психо-социјални фактори

Познато је да сазнање пацијенткиње да болује од карцинома дојке евоцира стање шока, страха и неверовања, чиме се ствара не само психолошка криза, већ и егзистенцијална. С обзиром да убрзо након сазнања, следи доношење одлука и планирање даљег лечења, неопходно је адекватно се суочити са кризном ситуацијом. Већина литературе о психосоцијалним аспектима карцинома дојке указује на то да се већина жена добро прилагођава на дијагнозу карцинома дојке и управља сложеним, а понекад и агресивним третманима који су повезани са примарним лечењем.

Када се донесе одлука о плану лечења, пацијенткиње могу доживети извесно олакшање, али се могу појавити нови страхови у предвиђању и примени планираног третмана. Жени треба помоћи да разуме шта треба очекивати од сваке терапијске процедуре, и таква припрема је важна за њен психолошки мир и опоравак.

Социјална подршка и психолошки аспект нераскидиво су повезани са социјалном подршком и интеграцијом пре дијагнозе карцинома дојке. У литератури је познато да социјална интеграција представља варијансу у QoL која је једнако важна као и третмани лечења. Као резултат тога, развијене су интервенције намењене пацијенткињама са карциномом дојке које имају слабу социјалну подршку. (47)

Постоји низ података о утицају карцинома дојке старијих жена на чланове породице и пријатеље. Женски пол, старија животна доб и искуства са ранијим тугама повезани су са повећаним страдањем и већим болом код чланова породице пацијената. У једној студији доказано је да су ћерке и сестре жена са карциномом дојке имале мање информација и мању подршку него што су то очекивале.

ц) Депресија.

Резултати истраживања показују да се стопа укупног психолошког дистреса креће око 60%, док критеријуме за депресију испуњава око 43% а за анксиозност, 17% пацијената. Установљено је и да се са повећањем анксиозности пацијента повећава и анксиозност унутар његове социјалне мреже.

1.2.3 Слика тела

Важан одраз менталног здравља је и слика о властитом телу, а до промене у њеној перцепцији долази због промена на телу као последице лечења. Важно је истаћи да иако особе болују од исте болести, разликују се по својим перцепцијама, ставовима, начину реаговања, надама и страховима, односно, QoL се темељи на субјективној процени. Слика тела је добила многе интерпретације, али најпознатија је дефиниција *Price*, која описује слику тела као „целину, како се осећа и мисли о сопственом телу и изгледу“. (48) Први пут су укључена три елемента слике тела: (1) телесна реалност – „тело као што заиста постоји“; (2) телесни идеал- „субјективна слика особе“; (3) презентација тела – „како се тело презентује спољашњем окружењу“. У данашњем друштву где се лепа људи сматрају интелигентнијим, срећнијим и успешнијим, операција дојке може у великој мери утицати на слику тела и следствено томе, QoL жене. (49)

Након саопштавања дијагнозе карцинома дојке и почетног стреса, доношење одлуке између мастектомије или очувања дојки пацијенткињама је јако тешко. Подаци из литературе сугеришу да жене које су подвргнуте операцији конзервације дојки показују позитивније слике тела него жене које су подвргнуте мастектомији. Слика тела представља основу за самопоштовање, док је мастектомија повезана са изобличењем, губитком женствености, атрактивношћу и материнством. Штавише, губитак дојке може довести до анксиозности повезане са недостатком прихватања од партнера, или чак распадом породице. Пацијентиње са учињеном мастектомијом су се осећале мање привлачним, мање сексуално пожељним и мање су задовољне својим физичким изгледом. (50, 51)

Начин на који жена види своје тело или како се осећа кад га дотакне је један од битних фактора слике о телу јер често, искривљена слика о телу може резултирати депресијом. *Aguilar Cordero* и сар. (52) су истраживали однос између слике о телу и депресије код жена оболелих од карцинома дојке. Резултати су показали да су испитанице којима је новодијагностикован карцином дојке имале искривљену слику о свом телу и перципирале су га непотпуним, и код поштедне операције дојки. Чињеница да и потенцијална могућност губитка женствености операцијом дојки, била је довољна да наруши њихову слику о телу. Жене које су имале мастектомију, уз нарушену слику о властитом тијелу имале су и блажи облик депресије. Из овог истраживања се може закључити да мастектомија има негативан утицај на слику о телу, на сексуалне односе и социјалне активности и да дијагноза карцинома дојке представља један од предиктора депресије.

Gopie и сар. (53) су испитивали утицај реконструкције дојке на слику о телу. Жене у реконструкцији дојки виде начин преузимања контроле над својим животом која им омогућује да одбаце слику себе као болесне особе. Реконструкција им помаже да поврате нормалан изглед, осећај целовитости и женствености и има благотворан утицај на ментално здравље. Срушити слику себе као болесне особе умањује осећај анксиозности и бриге око могућег повратка болести. За њих је реконструкција симбол преживљавања. Побољшање слике о телу било је повезано са бољим менталним здрављем, смањењем стреса и већим задовољством у односу са партнером. Стога се може закључити да реконструкција дојке доводи до побољшања слике о властитом телу и до већег задовољства сексуалним животом. (54, 55)

1.2.4 Социјална компонента

Болест и терапијски модалитети често утичу на цео организам, ометају нормално функционисање и узрокују привремено или трајно повлачење из неких друштвених улога и облика активности. Општеприхваћено је сазнање о томе да психосоцијална подршка онколошким болесницима олакшава суочавање и прилагођавање на болест, благотворно делује на дејство терапије и побољшава QoL и рехабилитацију. (56)

Објашњавајући модификацију модела стрес-болест-вулнерабилност, *Kornblith* и сар. (57), наводе да су карцином и лечење дефинисани као стресори, а пацијентова адаптација као исход. Својим истраживањем су утврдили да стресни животни догађаји и социјална подршка независно и значајно утичу на емоционално стање пацијената, а ниво социјалне подршке мора бити висок, са циљем да смањи озбиљни психолошки дистрес пацијената који болују од малигне болести. (57)

1.3 ПСИХОСОЦИЈАЛНА ПОДРШКА ЖЕНАМА ОБОЛЕЛИМ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Психолошка подршка назива се још и емотивна подршка. Представља посебну врсту контакта који се успоставља са пацијенткињом и подразумева: вештину слушања, показивање разумевања, саосећања, емитовање емоционалне топлине и безусловног прихватања, тј. прихватања без осуђивања. Реализује се кроз вербални и невербални контакт са пацијенткињом.

Сваку фазу лечења малигне болести одликују специфичне психолошке реакције оболелих особа. Фактори који утичу на превладавање и психолошку адаптацију на кризну ситуацију малигне болести код жена су: фаза индивидуалног и породичног циклуса у моменту постављања дијагнозе, претходна емотивна стабилност (особине личности и типични механизми превладавања), начин реаговања у суочавању са болешћу и отвореност према психолошкој подршци. (58)

Табела 12. Фактори који утичу на прилагођавање особа оболелих од малигнух болести током свих фаза онколошког лечења према Холанд-у (59)

Фактори повезани са болешћу	Фактори повезани са личношћу пацијента	Социјални фактори
место и стадијум болести, тј. фаза болести	тип личности	социо-културни утицаји
врста и патохистолошки тип малигне болести	механизми превладавања	лична уверења у вези са малигнуом болешћу
могућности примене адекватних терапија	степен личне зрелости	
могућности за рехабилитацију	релација са људима који су подршка (породица, пријатељи, шире социјално окружење и онколошки тим)	

Први сусрет с малигнуом болешћу, тј. постављање дијагнозе малигне болести изазива код људи много интензивније емоционалне реакције него сусрет са било којом другом соматском болешћу. Синоними КАНЦЕР / МАЛИГНА БОЛЕСТ / РАК изазивају асоцијацију на патњу, бол, смрт, и у вези са тим, покрећу различите страхове - пре свега, најдубљи егзистенцијални страх, страх од смрти; страх од изоловања од ближњих и социјалне средине; страх од пропадања и бола, осећање неизвесности, промену перцепције будућности и живота.

Симптоми депресије су апатија, социјална изолација, поремећај спавања, умор, анорексија, губитак тежине, когнитивни поремећаји, смањен либидо, психомоторна инхибиција, с тим да су осећај кривице, депресивно расположење и суицидалне идеје уобичајене у депресији. (60)

Саопштавање дијагнозе малигне болести најчешће је почетак психолошке акцидентне кризе и стање „кратке психичке пометње, кад особа са постојећим механизмима превладавања које има није у стању да савлада психолошке проблеме с којима се суочава у новонасталим околностима дијагнозе тешке болести“. (61)

Две су екстремне реакције на новонасталу ситуацију: жеља да се што пре започне са лечењем и жеља да се тражи друго, треће, четврто мишљење. Суочавање са малигнуом болешћу није безусловно прихватање или потпуно негирање болести. То је стално прилагођавање, проналажење нових психолошких механизма превладавања и превазилажења проблема са којима се оболела особа суочава. Важно је подстакнути

капацитет за тзв. посттрауматски раст и развој (да кризна ситуација буде корак напред у психолошком и духовном развоју).

Спознаја дијагнозе карцинома дојке носи са собом и многе друге спознаје о себи и животу, које су оптерећене дубоком тескобом и неизвесношћу. Карцином дојке има бројне посебности због значаја које дојке имају у животу сваке жене и важно је да сви који учествују у лечењу, у жени виде целовиту особу а не само пацијенткињу. У тиму је нужна присутност психолога или/и психијатра, породице или присуство једне блиске особе из њеног живота која ће је подупирати када је обузме страх или малодушност. Искуства других жена које су успешно прошле кроз лечење и рехабилитацију су инспирација у проналаску властитог пута, стварања нових вредности и животних приоритета. (62)

Велики број жена без стручне помоћи није у стању да активира све властите ресурсе и одржи примерен QoL који се огледа у многим сегментима, а поједине тешкоће, као што су психосексуалне, тешкоће са телесном активношћу и изгледом тела, могу заостати и након завршеног лечења. Та сазнања пацијенткиња може добити у групама подршке уз стручно вођење и коришћење различитих програма. Друштвено умрежавање је пресудно за решавање психосоцијалних питања везаних за карцином, подршке у доношењу одлука, а поред пружања емоционалне подршке и смањења анксиозности, стреса и туге. (63)

У свету постоје разна удружења и саветовалишта која дају подршку женама оболелим од карцинома дојке. Као један од примера у САД-а, *American Cancer Society* (ACS) помаже пацијенткињама тако што их охрабрује кроз све фазе болести, објашњава третманске опције, пружа емоционалну подршку и 24-часовне информације. У нашем региону, удружење „СВЕ за НУ“ делује у Хрватској од 2008. године са циљем пружања информација, психолошке и логистичке помоћи женама оболелим од карцинома дојке као и њиховим породицама. (56, 62) Осим група за подршку „лицем у лице“, жене се могу одлучити и на подршку група преко интернета, што води ка већој флексибилности у начину добијања информација. Одлука о учествовању у групи за подршку као и избор групе, искључиво је на оболелој жени. (64, 65)

Саветовалиште је место на којем жена проналази искуства других пацијенткиња интегрисана са знањима стручњака, примарно психолога. Чланови породице могу се јавити и научити како бити најбоља подршка пацијенткињи, иако се понекад и сами

тешко носе са ситуацијом. Често им је потребна психолошка подршка, како би се лакше носили са болешћу блиске особе кроз све фазе лечења.

Саветовалиште за оболеле и лечене жене организовано је кроз четири облика: правно саветовалиште, саветовалиште медицине рада, саветовалиште за исхрану и телефонско саветовалиште. Правилна исхрана је важна у свим фазама лечења и као превенција болесних стања. Ово је једноставан начин за жену да донекле врати контролу у свој живот и да активно парципира у свом лечењу. Телефонско саветовање проводи се као кризна интервенција или као континуиран психолошки третман за жене из удаљених места. Едукацијско-терапијски програми организовани су кроз предавања психолога, онколога, радиолога, хирурга, анестезиолога, физијатра и других стручњака. (62)

1.3.1 Животна доб и карцином дојке

Карцином дојке снажно је повезан са узрастом; само 5% свих карцинома дојке се јавља код жена млађих од 40 година а преко 80% се јавља код жена старијих од 50 година или више (Америчко удружење за рак, 2012). Код жена у 30-им и 40-им годинама она је релативно ретка манифестација, и свакако она која се не очекује. Истраживања указују да жене млађе животне доби имају више психолошких проблема и слабији QoL него жене старије животне доби. Дијагноза и третман нарушавају живот жене у многим подручјима укључујући породично, радно и физичко функционирање. (66)

Млађе жене обично имају малолетну децу за коју се морају бринути; суочавају се и са могућом неплодношћу и превременом менопаузом као последицама третмана карцинома и имају мање искуства у проживљавању хроничних болести од старијих жена. Са друге стране, за млађе жене које немају децу, дијагноза и лечење карцинома дојке доводи и до авети смрти, као и вероватноће неплодности и симптома преране менопаузе. Поред тога, жене које немају брачног друга или интимног партнера имају и забринутост због смањене женствености, привлачности, репродукције, што све води до повећаног ризика од појаве депресије код жена млађе животне доби. (67)

Постоје специфична питања која су јединствена за старије жене са карциномом дојке које треба узети у обзир. Ово укључује утицај дијагнозе малигнитета на позадину других хроничних стања, смањену социјалну подршку и социјалну изолацију са старењем, као и погоршања физичког функционисања која је део нормалног старења. Жене старије

животне доби имају већа ограничења при извршавању својих улога због емоционалних проблема, виталности, менталног здравља. Старије жене могу имати и друге медицинске проблеме или можда брину о вољенима са карциномом, склоније су да се суоче са губицима чланова породице или брачног друга и са смањењем економског статуса. (68)

Високи нивои стреса, проблеми с памћењем и страх од повратка болести су фактори који могу утицати на ментално здравље, посебно жена млађе животне доби које балансирају између посла, породице и социјалних обавеза. (69)

Питања о сексуалним проблемима и интимности се препоручују као део почетне процене оболелих од карцинома. Сексуална дисфункција често није идентификована, а већина пацијената добија мало информација о ефектима лечења карцинома на сексуално функционисање. Сексуално саветовалиште је препоручено, али није рутински обезбеђено. Кратке интервенције могу укључивати едукацију о утицају лечења карцинома на сексуално функционисање, сугестије о наставку сексуалног живота удобно, савете о ублажавању ефеката телесног хендикепа, помоћ за превазилажење специфичних сексуалних проблеми попут болних односа или губитка жеље. (70, 71)

Cancer and Menopause Study (CAMS) која је иницирана 1997.г., евалуирала је QoL и здравље млађих жена лечених од карцинома дојке, са фокусом на репродуктивни статус и касне ефекте третмана. Ова студија је дизајнирана у две фазе: прва, усмерена на QoL и опште здравље и друга, која се базирала на праћењу крвног притиска, липида, репродуктивних хормона, као и мерења гусине костију. (72)

Резултати истраживања сугеришу да карцином дојке има већи утицај на погоршање QoL код млађих болесница него код старијих. (73, 74, 75, 76, 77, 78). У студији *Vantema-Jorpe-a* (73) директно су поређени резултата QoL везаних за узраст холандских пацијената са карциномом дојке након BCS и радиотерапије са референтним подацима опште холандске популације, с посебним освртом на млађе пацијенткиње. Примарни циљ био је упоређивање промена током времена домена QoL између млађих и старијих пацијенткиња са карциномом дојке а секундарни, упоређивање QoL код млађе групе пацијената са општом популацијом.

Описано је побољшање укупног QoL током времена, нарочито код млађих жена, као резултат неколико механизма. Прво, истинско побољшање током времена, са мање физичких жалби, може бити присутно након иницијалног стреса дијагнозе и прве фазе лечења. Код младих жена, опажени опоравак је већи него код старијих жена јер имају

већу физичку флексибилност и већи капацитет за опоравак. Код старијих жена овај капацитет за опоравак је мањи, а на њега утиче и сам процес старења. Друго, и вјероватно у интеракцији са првим механизмом, мерења QoL могу бити под утицајем „смене одговора“ односно, основа на којој пацијенти могу сами процењивати QoL и пратити промене током времена. (73)

1.3.2 Социјална подршка женама са карциномом дојке

Социјална подршка се односи на структуру, квалитет и функцију социјалне мреже којој особа припада. Циљеви психо-социјалне подршке усмерени су на хумани приступ оболелој особи и стварање поверења које је неопходно за лечење. Истраживање показује да краће психотерапије у стањима криза са пацијентима оболелим од малигних болести побољшавају QoL, утичу на смањење дистреса, анксиозности и депресивности. (79, 80)

Социјална подршка је мултидимензионални концепт састављен од емоционалне, информацијске и инструменталне подршке. Емоционална подршка се односи на изражавање емпатије, пажљиво слушање, пружање угодности и топле комуникације с блиским особама. Информацијска подршка укључује давање савета и информација о проблему. Коначно, инструментална подршка подразумева „опипљиву“ помоћ као што је помагање у кућним пословима, плаћању рачуна или превозу. (81) Социјална подршка има кључну улогу у „ношењу“ са разним стресним раздобљима. Жене с највишим нивоом друштвене интеракције, с највећим кругом пријатеља, најсклоније су рећи како имају најбољи QoL за време терапије од свих испитаница. Тачније, уживање у лепим и забавним тренутцима с пријатељима схваћено је као најважнији предиктор доброг QoL ових жена. Оболеле жене које су имају мало пријатеља, три пута су склоније рећи како је њихов QoL лош и да у већој мери осећају телесне симптоме карцинома дојке. (82)

Један од најважнијих аспеката мреже социјалне подршке је однос у браку или интимном односу с партнером. *Kisinger* и сар. (51) наводе да жене које болују од карцинома дојке изјављују да им је најважнија особа од поверења њихов партнер. Заправо, емоционалну подршку пацијенти највише прижељкују јер омогућава повећање самопоуздања и смањење осјећаја беспомоћности. С друге стране, партнери могу реаговати на негативан начин, критизирањем начина на који се пацијенкиња носи с болешћу или повлачење из било каквог разговора о болести. Као што је већ раније

наведено, дијагноза карцинома дојке има негативан утицај и на женино сексуално функционирање и задовољство. Фактори који доприносе женином психосексуалном функционирању укључују медицинске варијабле, попут дефекта или недостатка дојке узроковане операцијом и нузпојава изазваних хемиотерапијама; психолошке варијабле, као што је слика о телу и емоционални стрес, као и партнерове реакције на болест и лечење. Аутори су закључили да је перципирана емоционална подршка од стране партнера снажан и доследан предиктор задовољства интимном везом и сексуалним функционирањем код жена. Такође, већа информацијска подршка одмах након операције је предиктор већег задовољства везом и бољег сексуалног функционирања. (51)

1.4 ДЕПРЕСИЈА

У тренутку дијагнозе карцинома свака жена проживљава дубоки психолошки дистрес који обележавају тешке емоције и бројна питања. Искуства која се описују као трауматска су сазнање дијагнозе само по себи, осећаји несигурности, страх повезан са оперативним захватима и др. Као одговор на психолошки дистрес, може се јавити акутна стресна реакција. Као што је раније наведено, најчешће се као први одговор код оболелих јавља страх од смрти, особито од патње и болног умирања. Уважавајући многе разлике, често се сусреће осећај беспомоћности, губитка контроле, страх за породицу и мањак социјалне подршке. Породица такође бива дубоко погодена дијагнозом, чак и на егзистенцијалном нивоу, а зависно о односима и комуникацији, болест може довести до чвршћег повезивања али и распада. (83)

Као реакција на стрес у случају откривања болести, могу се јавити одређени механизми одбране код пацијента, попут рационализације, избегавања, негације и потискивања. Тако су аутори *Perry* и сар. (84) у својим истраживањима код пацијенткиња са карциномом дојке, а које су уједно и мајке, за разлику од контролне скупине мајки које немају карцином, утврдили чешће постојање негације, идеализације, изолације афекта те ређе коришћење алтруизма, антиципације и интелектуализације. Одбрамбено функционисање код пацијенткиња које су мајке може такође узроковати секундарне ефекте на функционисање детета. (85) Као реакција на спознају болести и током каснијих фаза карцинома дојке могу се јавити анксиозност, поремећај

прилагођавања, депресија и посттрауматски стресни поремећај (ПТСП), остали анксиозни поремећаји, као и сексуални и когнитивни поремећаји.

Анксиозност се дефинише као свеобухватан осећај бојазни, немира и страха те је праћена бројним телесним реакцијама, попут напетости, тешкоћа са дисањем, лупања срца, тешкоћа са спавањем, пажњом и концентрацијом, мањком апетита, повећаном иритабилношћу и сл. Развојно гледано, анксиозност је човеку потребна у сврху заштите, али када почне ометати свакодневно функционисање и нарушава QoL, прелази у патолошку фазу и потребна је терапија. Слично је и с депресивним реакција и стањима туге, осамљивањима, која ако потрају дуго могу прерасти у праву депресију - најчешће се очитују кроз снижено расположење, безвољност, недостатак снаге и енергије, повлачење у себе и изолацију. Психолошки проблеми који се јављају као последица спознаје болести и трају током лечења, понекад недељама и месецима, могу отежати и успорити ток лечења и опоравка те је стога добро правовремено интервенисати у смеру редукције анксиозности и депресије. (85)

Нису ретки проблеми који су узроковани мањком породичне и социјалне подршке. Пацијенткиње су углавном у високом стресу, теже се фокусирају, обузете су негативним емоцијама, чак и кривицом, забринуте за своју и за егзистенцију своје породице. Према неким проценама, око 80% психолошких и психијатријских коморбидитета који развијају онколошки пацијенти остаје непрепознато и самим тим нелечено. (86) Према подацима из литературе, преваленција анксиозних поремећаја код оболелих од карцинома је око 28%, а појава депресије код жена оболелих од карцинома дојке и до 50%. Могу се јавити и симптоми посттрауматског стреса. Доказано је да су пацијенткиње са ПТСП-ом имале ранију историју трауме насиља и анксиозне поремећаје, док то нису имале пацијенткиње са субсиндромским обликом ПТСП-а. Особе са ПТСП-ом имале су и лошије функционисање и лошији QoL. (87)

Опште је познато да се ментални поремећаји јављају релативно често међу појединцима са карциномом. Преваленција варира од 10 до 25 % за велике депресије и депресивне симптоме, што је најмање четири пута већа стопа него у општој популацији. (88) Фактори предиспозиције жена за менталне поремећаје су млађе животно доба, историја претходно постојеће депресије или психолошког стреса, постојање тежих коморбидитета, и неадекватна социјална помоћ. (89)

Такође, жене које су пријавиле већи број других проблема у својим животима пријавиле су и нижи QoL. Функционисање породице имало је значајан директан утицај на QoL. Жене које су пријавиле више задовољства у животу, са спремношћу њихове породице да им помогне и да им пружи подршку, пријавиле су већи QoL. Овај налаз наглашава важност укључивања чланова породице у програме за бригу о пацијенту, како би они сазнали више о болести и подршци болесном члану породице. (90)

Саопштавање дијагнозе карцинома представља једну од најстреснијих медицинских дијагноза за пацијента. (91) Подаци из литературе говоре о акутном емоционалном стресу / невољи у време дијагнозе и раног лечења. (92) Стрес, дефинисан као животни догађај/стресори или перцепција стреса, повезан је са депресивним симптомима. Депресивни симптоми су најчешћи симптоми које су пријавили пацијенти са карциномом. (93)

Истраживања сугеришу да већина пацијената доживљава одређени степен депресивних симптома и око 50% задовољава критеријуме за психијатријску дијагнозу. Међутим, мало се зна о односима између различитих врста стреса и депресивних симптома код жена са карциномом дојке. Овај однос је проучаван код 210 пацијенткиња након иницијалног хируршког лечења раног карцинома дојке. Око 53% варијансе код депресивних симптома објашњавале су три варијабле које се односе на стрес (перцепција глобалног стреса, перцепција трауматског стреса везаног за карцином и животни догађаји - веће финансијске потешкоће) и две контролне варијабле (неуротицизам и расна група). Конкретно, глобална перцепција стреса у комбинацији са интрузивним мислима везаним за карцином и финансијском бригом, заједно са тенденцијом ка негативности (неуротицизам), може довести до повећања ризика за развој депресивних симптома код жена са карциномом дојке. Процењивање вишеструких извора стреса побољшало би нашу способност да се идентификују жене у ризику за депресивне симптоме и пружање одговарајућих интервенција. (94)

McDaniel-у и сар. (95) наводе да се преваленција депресије код пацијената са карциномима креће од 1,5 до 50% (са просеком од 24% у студијама). За пацијенткиње са карциномом дојке, стопе симптома депресије су на трећем месту у односу на друге локализације карцинома (код карцинома панкреаса или главе и врата су идентификоване више стопе). (95) Пораст стопе дијагнозе депресије током шест месеци од дијагнозе и лечења карцинома дојке процењује се на 20-30%. (96, 97) Други аутори износе сличне податке: *Zabora* и сар. (98) у великом узорку пацијената са карциномом (n=4,496)

публикују податак да се преваленција депресије код карцинома дојке процењује око 52,65%. У узнапредовалом карциному дојке *Grabsch* и сар. (83) су утврдили 42% психијатријских поремећаја, а 35,7% пацијената је имало депресију. Минор депресија је била заступљена 25,6%, мајор депресија 7% и анксиозни поремећаји 6,2%. Око четвртине свих пацијената са карциномом дојке имају коморбидну депресију: процена између 20 и 30% код раних карцинома дојке (99) са повећаним стопама током метастатске и палијативне фазе (> 50%). (100)

Наведени подаци јасно илуструју потребу за одговарајућом идентификацијом жена у ризику због развоја депресивних симптома, који су повезани са нижим QoL, лошим прихватањем начина лечења и краћих интервала без болести (101, 102, 103).

Пацијенткиње са карциномом дојке су изложене високом ризику од развоја психолошких поремећаја и потенцијалних поремећаја расположења. (104, 105) Спектар психолошких потешкоћа и психијатријских поремећаја проучаван је у неколико студија. (106, 107, 108). Једна од најкласичнијих студија публикована је од стране *Derogatis* и сар. (91) који су сакупљали податке из три центра за лечење карцинома са базом од 215 пацијената. У погледу преваленције психијатријских поремећаја, 50% пацијената је имало нормалан одговор на сазнање о дијагнози карцинома у смислу свакодневног стреса или одговора на кризу. У других 50 % били су поремећаји прилагођавања са депресивним или анксиозним симптомима и међу њима, 20% пацијената је имало велику депресивну епизоду. Распрострањеност депресије међу женама са раним карциномом дојке је двоструко већа него што се види у општој женској популацији, посебно током прве године након дијагнозе. Да би се поставила дијагноза депресије код ове специфичне популације, потребно је узети у обзир време евалуације као важан фактор јер се психолошки поремећаји током времена мењају. (109)

Осим тога, изгледа да је инциденција депресије зависна од следећих параметара: стадијум болести, ниво инвалидности пацијента, физичко оштећење и историја раније испољене депресије. Парадоксално је да су депресивни симптоми потцењени код жена са карциномом дојке. Једно објашњење може бити да жене са карциномом дојке нерадо откривају своју афективну бригу а други разлог, неупућеност онколога са скринингом депресивних симптома. (110, 111) Поред класичне симптоматологије депресије као што су туга, кривица, беспомоћност, безнадежност, суицидалне идеје, морају се тражити следећи фактори ризика од депресије код пацијената са карциномом дојке:

- постојање историје психијатријске болести,
- природа и више од четири бриге везане за карцином,
- личност карактеризирана неуротицизмом,
- мањински статус са расног и етничког становишта. (112)

Однос између депресије и рака дојке доводи до многих питања.

Депресија као фактор ризика за развој карцинома дојке је питање које је постављено већ у старој Грчкој. Гален је већ приметио да су жене са меланхоличним расположењем због "повећане брзине црне жучи" биле склоне да развију карцином дојке. (113) Неколико метаанализа покушало је пронаћи везу између поремећаја расположења и карцинома дојке. Једна од њих је метаанализа *McKenna* и сар. (108), који су евалуирали 46 студија са следећим критеријумима: анксиозност, депресија, породично окружење у детињству, личност која избегава конфликт, репресије, изражавање беса, стресни животни догађаји, одвајање, губитак.

Њихови резултати у целини подржавају скромну везу између специфичних психосоцијалних фактора и појаве карцинома дојке, посебно када се разматра занемаривање / сузбијање и раздвајање и искуства губитака. (108) Годинама, пацијенткиње су биле уверене да се стрес и посебни животни догађаји могу повезати са развојем карцинома дојке. Студије које испитују однос између стресних животних догађаја и ризика од карцинома дојке произвеле су сличне резултате. Метаанализа коју су урадили *Duijts* и сар. (114) обухватала је неколико студија између 1966. и 2002. године. Они су процењивали однос између стресних животних догађаја и ризика од карцинома дојке са следећим критеријумима: стресни животни догађаји као што су смрт супружника, смрт рођака или пријатеља, ментално здравље, промена брачног, финансијског и еколошког статуса.

Нашли су статистички значајан резултат за одређене стресне животне догађаје, посебно за смрт брачног друга, смрт рођака или пријатеља. Закључак њиховог рада не подржава укупну повезаност стресних животних догађаја и ризика од развоја карцинома дојке. Што се тиче свих проучаваних параметара, може се идентификовати само скромна асоцијација између смрти супружника и ризика од карцинома дојке. (114)

Биолошка хипотеза говори о поремећају различитих области имунског система који представља предиспозицију развоја карцинома и она може бити објашњење ове асоцијације. (115, 116)

Депресивни поремећаји пацијенткиња са карциномом дојке могу бити у корелацији са следећим факторима: жене етничких мањина (нпр. Јужна Калифорнија), жене са ниским приходима, бол, анксиозност и QoL. Слабо социјално и културно окружење међу пацијенткињама са нижим приходима може бити узрок депресије. Пошто су депресивне, ређе се јављају лекару када приметите промену на грудима. Међутим, клинички стадијум карцинома и начини лечења нису у корелацији са депресијом. (117) Други фактори могу бити повезани са повећаном депресијом и анксиозношћу током откривања карцинома дојке: информације о болести, начину и исходима лечења, важност укључивања у процес одлучивања о лечењу карцинома при чему треба избегавати реч „рак“ која остаје синоним за неизбежну смрт. (85) *Jacobs* и сар. (118) испитивали су везу између психосоцијалних варијабли и карцинома дојке код 1273 жене, током 20 година праћења (код 29 пацијенткиње је дијагностикован карцином). Иако је број пацијената са карциномом дојке мали у односу на популацију која је проучавана, открили су да су смрт мајке у детињству ($OR = 2.56$, $p < 0.001$) и хронична депресија са тешким епизодама у одраслом добу ($OR = 14.0$, $p < 0.001$), психосоцијалне варијабле које повећавају ризик за настајање карцинома дојке. Неопходне су друге проспективне студије да би се ове променљиве константно успоставиле као фактори ризика. (118)

У студији коју је урадио *Lokugamage* и сар. (119), праћено је 2.253 хоспитализованих жена од којих је код 83 дијагностикован карцином дојке. Важна питања су била смрт родитеља или родитељски развод у детињству пре 16. године и психијатријски поремећаји између 15. и 32. године. Интеракција између ових психосоцијалних варијабли није била значајна ($p = 0,1$) чак и ако су оба ова догађаја имала повишени ризик за карцином дојке (ризик опасности = 2,64; 95% интервал поверења). Ова студија не пружа снажну подршку хипотези да су рани губици или поремећаји психијатријског порекла повезани са ризиком од карцинома дојке. У другој контролној и рандомизираној студији, *Montazeri* и сар. (120) прате карцином дојке ($n = 243$) у односу на бенигни тумор ($n = 486$) и сугеришу да депресија ($p < 0,001$) и сродни симптоми као што су безнадежност ($p < 0,001$), губитак интереса и задовољства ($p < 0,001$) могу се сматрати фактором ризика за карцином дојке. Што се тиче недавне метаанализе,

депресија се не може сматрати фактором ризика за карцином дојке, иако депресија може да предиспонира поједине факторе ризика понашања (конзумирање алкохола, пушење) и кашњење за скрининг мамографијом код сумње на карцином дојке. Још једно објашњење за могућу везу између депресије и ризика од карцинома дојке може бити пут психонеуроимунологије. (120)

Nunes и сар. (121) су открили да се имунолошка и хормонска мерења значајно разликују између депресивне групе (n = 40) у односу на не-депресивну групу (n = 34). У анализама депресивне групе пронашли су значајно нижу пролиферацију лимфоцита у одговору на митоген, као и смањену производњу цитокина, који нормално активирају имуни систем. Специфични неуроимунолошки пут би могао повезати морбидитет и морталитет везан за депресију са карциномом дојке због дисрегулације секреције кортизола (смањена дневна варијабилност), смањене пролиферације лимфоцита, производње цитокина и активности природних ћелија убица. Метастатски карцином дојке који је показао смањену дневну варијабилност у секрецији кортизола имао је смањену НК ћелијску функцију и ранију смртност. (121)

Може ли се карцином дојке сматрати фактором ризика за депресију? Другим речима, да ли су жене са карциномом дојке више изложене ризику да развију депресију него здраве жене? *Morasso* и сар. (122) покушали су да открију депресију код 132 пацијенткиње са карциномом дојке различитог стадијума болести (стадијум I-III). Код 38% пацијенткиња нађени су психијатријски поремећаји са класичном стопом депресивних епизода; 9,8% је имало значајан депресивни поремећај током праћења; 10,6% је имало поремећаје у виду депресивног расположења; 4,5% је имало поремећаје анксиозности и депресивног расположења. Повећана старост популације са карциномом дојке била је предиктор поремећаја расположења током праћења, при чему тип операције (мастектомија / конзервативна хирургија) није имао утицаја. Може се очекивати да ће жене које су имале мастектомију развити вишу стопу депресије него жене код којих је рађена конзервативна хирургија.

Веза између повећаног ризика за карцином дојке и депресије је контраверзна према подацима из литературе. Фактори ризика за развој депресије током 5 година након дијагнозе су више везани за пацијента, а не за болест и њено лечење. Стадијум болести (рани или узнапредовали) није статистички значајан у погледу стопе психосоцијалног стреса. Фактори ризика за депресију могу утицати на QoL, као што су замор, раније испољена депресија или недавна епизода депресије након појаве

карцинома, осећај беспомоћности / безнадежности. (123, 124) „Оштећење тела“ мастектомијом и последични поремећај сексуалности, доводи до веће стопе поремећаја расположења. Неке студије утврђују однос између стреса, имунитета и појаве карцинома или чак смртности. Пацијенткиње лечене од карцинома дојке пријављују већу преваленцију благе до умерене депресије са нижим QoL у свим подручјима, осим породичног функционисања. Лечење депресије код карцинома дојке побољшава QoL и може повећати дуговечност. Антидепресиви лекови остају камен темељац лечења депресије. (125)

Појава озбиљних психичких поремећаја међу пацијентима са дијагностикованим карцином дојке узрокована је одређеним факторима. Најодговорнији узроци су узнемиреност везана за третман, бриге о страху од смрти и поновљеном обољевању, промењене слике тела, сексуалности и атрактивности. (126, 127) Недавна публикација је објавила да експресија депресије код пацијената са примарним карциномом дојке може бити повезана са статусом прогестеронског рецептора (ПР) тумора. Постоји обимна литература о умору као једном од најчешћих симптома код пацијената са карциномом дојке, са различитом преваленцом међу студијама која варира у распону 41% - 66%. (128, 129, 130) Студија из Ирана је објавила да 49% пацијената са карциномом дојке доживљава умор повезан са карциномом дојке. (131) Поред тога, показано је да постоје јаке асоцијације између умора и психолошког стреса. (132) Бол је такође уобичајен код пацијената са карциномом дојке и сматра се узнемиравајућим симптомом који снижава QoL. (133, 134)

Очекивање позитивних исхода

Психосоцијална варијабла од посебног интереса јесте личност пацијенткиње, која утиче на емоционалне реакције након сазнања дијагнозе и плана лечења као негативне и претеће или као изазов који се може савладати. Посебно је проучаван један аспект личности, а то је оптимизам или очекивање позитивних исхода. *Colby u Shifren* (135) су испитивали везу између оптимизма и депресивних симптома. Њихови резултати су показали да су оптимистичније жене биле задовољније властитим друштвеним и менталним функционирањем у упитнику QoL. Жене које су се на хумористичан начин суочиле са болешћу имале су ниже нивое дистреса од оних које су порицале постојање болести. Порицање је образац одговора у којем пацијент одбија или умањује било какав

доказ постојања болести. Насупрот томе, жене „борбеног духа“ су спремне учинити све како би из новонастале ситуације изашле као победници. (135)

Посебну важност у побољшању QoL онколошких пацијената и исхода њиховог лечења имају: брига о менталном здрављу, информације о болести, начину и исходима лечења, способност онколога да препозна симптоме повезане са депресијом, анксиозним поремећајима и реакцијом на тежак стрес и његова спремност да пацијента упути психологу или психијатру. (136)

Дијагноза и третман карцинома дојке подстиче реорганизацију животних приоритета како би се постигао бољи и здравији живот. Суочавање са болешћу може довести до позитивних промена које могу бити потакнуте или случајно или кроз разне психолошке интервенције. (137)

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

A. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Утицај социоекономских фактора на квалитет живота жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења.
2. Утврђивање разлика у квалитету живота жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења.
3. Утврђивање разлика у квалитету живота између жена старосне доби до 49. године живота и жена старосне доби 50 и више година са карциномом дојке пре и након хирушког лечења.
4. Одређивање повезаности квалитета живота и степена депресије код жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења.
5. Утврђивање потреба за психосоцијалном подршком код жена са карциномом дојке.

B. ХИПОТЕЗЕ

1. Жене након хирушког лечења карцинома дојке имају лошији (нижи) квалитет живота како у домену субјективног и објективног квалитета живота, тако и у домену степена реализације животних потреба, у односу на квалитет живота пре хирушког лечења.
2. Код жена са операбилним карциномом дојке након хирушке интервенције нарушен је квалитет живота у домену социјалног функционисања.
3. Код жена са операбилним карциномом дојке након хирушке интервенције нарушен је психички домен квалитета живота.
4. Депресивна симптоматологија је предиктор нижег квалитета живота жена са операбилним карциномом дојке, како пре тако и након хирушког лечења.
5. Боља социјална подршка побољшава квалитет живота и смањује степен депресије пре и након хирушког лечења жена са карциномом дојке.
6. Постоје разлике у квалитету живота жена млађе и старије животне доби са операбилним карциномом дојке.
7. Хирушко лечење доприноси смањењу квалитета живота и повећава депресију код пацијенткиња са карциномом дојке.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

А. ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање је дизајнирано као клиничка, проспективна, опсервациона, аналитичка, нерандомизована студија, усмерено на истраживање утицаја болести на психосоцијални аспект квалитета живота жена са операбилним карциномом дојке.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Истраживање је обављено на Клиници за онкологију Клиничко болничког центра (КБЦ) Бежанијска коса у Београду, у периоду 2017. - 2018.г. Обухватаћене су пацијенткиње са дијагностикованим карциномом дојке пре и након хирушког лечења, хоспитализоване у том периоду. За потребе истраживања добијено је одобрење Научног одбора 28.04.2017.г. и Етичког одбора КБЦ Бежанијска коса дана 09.05.2017.г. (број 3441/2 и 3441/3). Све испитанице су детаљно информисане о истраживању уз објашњење како да попуне упитнике и анкету. Својеручно су потписале Информисани пристанак (прилог 1), а истраживање је спроводити уз пуно поштовање анонимности испитаница, који су се се потписале шифром коју су саме одабрале.

Испитивање је спроведено код пацијенткиња IA, IB, PA и PB клиничког стадијума болести, са операбилним карциномом дојке, које су подељене у две старосне групе - до 49 година, 50 и више година и станују у Београду или приградским насељима. Нису укључиване пацијенткиње са локално одмаклом и метастатском болешћу, пацијенткиње са већ дијагностикованим психичким поремећајима (депресија или анксиозност), као и пацијенткиње са тежим хроничним болестима (дијабетес, кардиомиопатија, коронарна болест) које и саме имају утицаја на квалитет живота. Групе су формиране сукцесивно, на основу година живота. На основу учесталости обољевања жена од карцинома дојке, процента операбилних карцинома дојке, као и статистичке пројекције, у истраживање је укључено 170 пацијенткиња.

Након постављања клиничко-радиографске сумње на карцином дојке и адекватне припреме, пацијенткиња су приказане Конзилијуму за дојку и хирушко лечење је планирано унутар две недеље од Конзилијарне одлуке. Приликом прве хоспитализације ради планираног хирушког лечења, пацијенткињама је предочена могућност учествовања у истраживању попуњавањем упитника и анкете, што су оне својеручним потписом и потврдиле. Пацијенткиње су попуњавале упитнике о квалитету живота:

EORTC QLQ C-30 (Прилог 2), EORTC QLQ BR-23 (Прилог 3), Бекову скалу депресије (Прилог 4), као и посебно дизајнирану анкету о демографским, социоекономским и варијаблама у вези са карактеристикама болести (Прилог 5). Постоперативно, пацијенткиње су поново приказане Конзилијуму за дојку, ради одређивања плана даљег лечења а на основу патохистолошког налаза, година живота, општег стања, коморбидитета. Месец дана након операције а пре започињања системског лечења (хемиотерапије или хормонотерапије), пацијенткиње су поново попуњавале наведене упитнике и анкету.

Након саопштавања дијагнозе да болују од карцинома дојке, пацијенткиње се углавном суочавају са бројним проблемима који су повезани са квалитетом живота и психичким стањем (депресивна симптоматологија) а који су предочени наведеним упитницима (упитнике су попуњавале заокруживањем одговора на питање).

Европска организација за истраживање и третман карцинома (EORTC) је креирала упитник о квалитету живота-специфична верзија за карцином (QLQ C-30). EORTC QLQ C-30 је специфичан упитник који се састоји од 30 питања дизајнираних за мерење квалитета живота у популацији пацијената са карциномом. Мерење се састоји од 9 домена (опште стање пацијента, симптоми болести, когнитивна, емоционална, социјална, малаксалост, бол, мучнина и повраћање). EORTC је креирала упитник о квалитету живота-верзија специфична за карцином дојке (QLQ BR-23). EORTC QLQ BR-23 је упитник који се састоји од 23 питања креирана за мерење квалитета живота у популацији жена са карциномом дојке у различитим стадијумима болести и са различитим модалитетима лечења. Мерење се састоји од 5 домена (слика о свом телу, сексуалност, симптоми везани за раме, симптоми карцинома дојке и нузфекти лечења). Анализа одговора је учињена на основу упутства „*EORTC QLQ C-30 Scoring Manual*“.

За потребе истраживања степена депресије примењивана је стандардизована и валидирана Бекова скала BDI II. На основу Уговора о коришћењу психолошких мерних инструмената, број 35-311-3/17 са Синапса едицијом д.о.о. у Београду као заступника издавача Накладе Слуп, Хрватска, добијено је одобрење о коришћењу Бекове скале депресивности BDI II.

Скала се користи као индикатор постојања и јачине депресивних симптома који су у складу са ДСМ-IV критеријумима, а не као инструмент за спецификацију клиничке дијагнозе. Психометријске карактеристике најновије верзије Бекове скале, познате као

BDI II, провераване су на различитим узорцима. Скала константно показује одличну унутрашњу конзистентност, тест-ретест поузданост и валидност. Током разних процена закључено је да Бекова скала нема непроменљиву структуру, и у већини студија се препознају когнитивна, соматска и афективна компонента при чему се оне јављају у различитим комбинацијама. Бекова скала је првенствено намењена мерењу депресивности у клиничкој популацији али је дефинисана и као скала за мерење интензитета и присуства депресивних симптома у општој популацији. Званичном проширењу употребе скале на неклиничку популацију вероватно је допринело јачање димензионалног становишта психопатолошких ентитета уопште, а депресије посебно. Примена Бекове скале је индивидуална, једноставна, прилагођена корисницима и у просеку траје 5 мин. Задатак испитаника је да од понуђене четири тврдње одабере једну која најбоље описује како се испитаник осећао протекле две недеље, укључујући и дан испуњавања.

За истраживање демографских и социоекономских карактеристика, коришћена је анкета дизајнирана за потребе овог истраживања.

В. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ су демографске и социоекономске карактеристике испитаника као и карактеристике обољења:

1. Демографске и социоекономске карактеристике:

- Године старости: континуирана варијабла
- Брачни статус: удата/разведена/ удовица
- Живи: са партнером/ без партнера
- Број деце: без деце/ до два детета/ више од два детета
- Ниво образовања: без школе и завршена основна школа /средње образовање/ више и високо
- Место становања: градска/ приградска (сеоска) средина
- Радни статус: запослена/незапослена/у пензији
- Приходи-мањи/виши од републичког месечног просека по домаћинству
- Информисаност о карциному дојке: постоји/не постоји

- Начин дијагностиковања тумора: организовани скрининг/систематски преглед/самопреглед
- Начин саопштавања дијагнозе: адекватан/ неадекватан.
- Доступност информација на питања у вези са болешћу од стране лекара-хирурга: да/ не
- Активна улога у избору типа интервенције: да/не
- Искуство раније стресне ситуације-трауматично искуство (губитак посла, губитак вољене особе, болест, развод...): да/не
- Коришћење стручне помоћи уколико је постојала стресна ситуација (психолог, психијатар, групе подршке...): да/не
- Упознатост са постојањем Саветовалишта за жене са карциномом дојке: да/не
- Упућеност од стране изабраног лекара у Дому здравља, онколога или хирурга (стручно лице) на институцију или саветовалиште за подршку након саопштавања дијагнозе: да/не
- Да ли би учествовали у раду саветовалишта за жене са карциномом дојке: да/не
- Стручно лице треба да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке: да/не
- Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалиште или институције за пружање емотивне и других видова подршке: да/не
- Неопходност постојања Саветовалишта за исхрану у вашем Дому здравља: да/не
- Неопходност постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа: да/не
- Религиозност: религиозни / атеисти

2. Варијабле у вези са карактеристикама болести:

- стадијум болести (IA, IB, IIA, IIB);
- хистолошки градус тумора (Г1-добро, Г2-средње, Г3-лоше диферентован тумор);
- присуство естрогених рецептора- негативни/позитивни;
- HER2 статус: негативан/ позитиван;

- врста хирургије дојке-мастектомија /поштедна операција (BCS) са или без дисекције пазушне јаме;
- присуство/одсуство метастаза у регионалним лимфним нодусима (пазушним јамама);
- већ дијагностикован карцином дојке или јајника у породици (генска форма): да/не
- информисаност о планираном постоперативном лечењу-
- хемиотерапија, радиотерапија, хормонска терапија.
-

Поменуте варијабле су испитиване помоћу структуриране анкете дизајниране за потребе ове студије.

ЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ чине операционализацију QoL али је уз њих додат и депресивни синдром.

Физичка димензија QoL обухвата процену општег стања (замор, активност, покретљивост), постоперативне симптоме и знаке болести (степен телесног оштећења, болови, отежано подизање руке, оток и бол руке, слабост, мучнина, повраћање, губитак апетита)... Психичка димензија QoL: емоционално понашање, концентрација, памћење, поремећаји сна, ментално благостање. Социјална димензија QoL (квалитет социјалне интеракције): радно окружење и продуктивност, односи са породицом и пријатељима, квалитет комуникације, сигурност, усамњеност, сексуално функционисање и сексуални проблеми.

Инструменти за испитивање зависних варијабли:

1. За процену QoL коришћени су упитници Европске онколошке групе за истраживање и третман карцинома, EORTC QLQ C-30 и EORTC QLQ-BR 23, који су валидирани и као такви, поузданих мерних карактеристика.

2. За истраживање депресије коришћена је Бекова скала. Beck Depression Inventory – друго издање (BDI-II; Векс et al., 1996) је самописна мера депресивних симптома и побољшаних је метријских карактеристика. Садржи 21 ставку које се процењују на четворостепеној скали (0-3), тако да веће вредности означавају већи

интензитет симптома. Процена се врши на основу последње две недеље. Максимални број бодова је 63. Према приручнику за BDI-II, резултати између 0-13 означавају минималну депресивност, резултати од 14-19 благу, од 20-28 умерену, а они од 29 и више означавају тешку депресивност. Наведене упитнике попуњавале су пацијенткиње са карцином дојке пре и након хирушког лечења.

3. Социјални фактори укључују број контакта и промена у броју социјалних контакта са родбином и пријатељима од тренутка дијагнозе. Социјални контакт је мерен коришћењем субскеале, Berkman-Syme Social Network Index (SNI) (15, 3). Ова субскала је изабрана због једноставности и јасног значења. Конкретно, то је варијабла која одређује друштвено квантификован контакт са проширеном породицом и блиским пријатељима. Број блиских пријатеља и рођака који се посећују барем једном месечно представљен је као линеарни модел кодиран на следећи начин: 1) Без посета; 2) 1 или 2 посете; 3) 3 до 5 посета; 4) 6 до 9 посета; 5) 10 или више посета пријатеља и родбине.

Поред тога, испитиване жене су питане да ли је број контакта са блиским пријатељима и рођацима које су видели најмање једном месечно, више, мање или исти од дијагнозе.

Г. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Добијени подаци су приказани табелама и графиконима уз пропратну дискусију истих, а у зависности од природе посматране варијабле. Дескрипција нумеричких обележја у раду урађена је класичним методама описне статистике и то аритметичком средином и медијаном од средњих вредности, а од мера варијабилитета-стандардном девијацијом, коефицијентом варијације и стандардном грешком, као и минималном и максималном вредношћу. Релативни бројеви су коришћени за опис атрибутивних обележја посматрања.

Анализа хомогености нумеричких параметара у истраживању извршена је тестирањем нормалне расподеле тестом по Колмогоров Смирнову, и у зависности од добијених резултата у даљој анализи комбиновани су параметарски и непараметарски методи.

За анализу атрибутивних обележја посматрања, коришћени су Пирсонов хи квадрат тест, и то у облику тестова слагања и таблица контингенција. Код нумеричких ограничења таблице 2 пута 2 примењиван је Фишеров тест тачне вероватноће.

Код поређења нумеричких обележја посматрања у случају да смо имали две независне групе испитаница, користили смо Т тест (код параметарских података) и Ман Витнијев тест (код непараметарских података). У случају поређења података код везаних узорака коришћен је тест за везане узорке (код параметарских података) и Вилкоксон тест (код непараметарских података). У случају да је извршено поређење више од две независне група испитаница, користили смо Једнофакторску анализу варијансе код параметарских података и Крускал Волисов тест код непараметарских података.

Евалуација упитника обављена је у смислу њихове поузданости и валидности, алфа Кронбаховим коефицијентом а минималан број питања потребан за добијање жељеног профила проверен је факторском анализом.

Логистичком регресионом анализом испитивали смо утицај старости пацијенткиња на квалитет живота. У свим примењеним аналитичким методама ниво значајности био је на граници од 0,05.

4. РЕЗУЛТАТИ

1. Утицај социоекономских фактора на квалитет живота жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења

У студију је укључено укупно 170 жена са карциномом дојке. Дескриптивна статистика узорка у односу на социодемографске карактеристике приказана је у табели бр.1.

Табела 1. Социодемографске карактеристике испитаница

		N	%
Старост	<=49	43	25,3%
	50-69	87	51,2%
	70+	40	23,5%
Старост	<=49	43	25,3%
	50+	127	74,7%
Брачни статус	удата	100	58,8%
	разведена	20	11,8%
	удовица	40	23,5%
	ништа од наведеног	10	5,9%
Живи са партнером	не	70	41,2%
	да	100	58,8%
Деца	не	27	15,9%
	1-2	109	64,1%
	3+	34	20,0%
Ниво образовања	без школе и основног образ.	17	10,0%
	средње образовање	97	57,1%
	више и високо образовање	56	32,9%
Место становања	град	125	73,5%
	село	45	26,5%
Радни статус	запослена	67	39,4%
	незапослена	28	16,5%
	у пензији	75	44,1%
Приходи (у односу на просек)	нижи	114	67,1%
	виши	56	32,9%
Религиозност	религиозни	145	85,3%
	атеисти	25	14,7%

Из табеле бр. 1 се види да се ради о женама већином средње и старије животне доби, које живе са партнером, у највећем проценту жене које имају децу. Већина има средње и више образовање, станује у граду и има ниже приходе у односу на просек. Мањи проценат жена је запослен, а већина је религиозна.

Дистрибуција пацијенткиња у односу на општу информисаност о болести приказана је у табели бр. 2.

Табела 2. Општа информисаност испитаница о болести

		N	%
Информисаност о карциному дојке	не	31	18.2%
	да	139	81.8%
Стручно лице треба да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке	да	68	40.0%
	не	102	60.0%
Упознатост са постојањем Саветовалишта за жене са карциномом дојке	да	112	65.9%
	не	58	34.1%
Да ли би учествовали у раду Саветовалишта за жене са карциномом дојке	да	97	57.1%
	не	73	42.9%

Из табеле бр. 2 се види да је већина пацијенткиња информисана о карциному дојке, две трећине пацијенткиња је упознато са постојањем саветовалишта и учествовало би у раду истог. Нешто мање од половине пацијенткиња, сматра да стручно лице треба да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке.

У табели бр. 3 приказана је дистрибуција коришћења стручне помоћи и препознате потребе за појединим врстама стручне помоћи.

Табела 3. Коришћење стручне помоћи и препозната потреба за појединим врстама стручне помоћи

		N	%
Коришћење стручне помоћи уколико је постојала стресна ситуација	да	31	18.2%
	не	139	81.8%
Упућеност од стране изабраног лекара у ДЗ, онколога или хирурга на институције или саветовалиште	да	36	21.2%
	не	134	78.8%
Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалиште или институције	да	15	8.8%
	не	155	91.2%
Начин дијагностификовања тумора	организовани скрининг	22	12.9%
	систематски преглед	49	28.8%
	самопреглед	99	58.2%
Адекватан начин саопштавања дијагнозе	не	19	11.2%
	да	151	88.8%
Доступност информација на питања од стране лекара-хирурга	да	145	85.3%
	не	25	14.7%
Активна улога у селектовању типа интервенције	да	77	45.3%
	не	93	54.7%
Неопходност постојања Саветовалишта за исхрану	да	126	74.1%
	не	44	25.9%
Неопходност постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа	да	107	62.9%
	не	63	37.1%

Само петина пацијената је користила стручну помоћ када је за то постојала стресна ситуација, а исти однос је и када је у питању упућеност од стране изабраног лекара, онколога или хирурга. Само код десетине пацијената је стручно лице упутило чланове породице у саветовалиште. Највећи проценат је имао адекватно саопштење о дијагнози, као и доступност информација на питања од стране лекара. Половина је имала активну

улогу у селектовању типа интервенције, а више од половине је имало потребу за неопходношћу постојања Саветовалишта за исхрану и помоћ телефоном.

Дистрибуција пацијената у односу на социјалну интеракцију је приказана у табели бр. 4.

Табела 4. Социјална интеракција испитаница

	N	%
Број посета рођака или пријатеља без током последњих 30 дана	17	10.0%
1-2	21	12.4%
3-5	58	34.1%
6-9	22	12.9%
10+	52	30.6%
Број посета рођака или пријатеља без промена током последњих 30 дана у односу на претходних 30 дана	116	68.2%
више	45	26.5%
мање	9	5.3%
Искуство раније стресне ситуације - трауматично искуство		
да	112	65.9%
не	58	34.1%

Само десетина испитаница била је без посете, док су две трећине имале 3-5 и 10+ посета. Две трећине пацијенткиња има број посета рођака или пријатеља непромењен у последњих месец дана. Исти однос је и када је у питању искуство раније стресне ситуације.

У табели бр. 5 приказана је дистрибуција пацијенткиња у односу на клиничке карактеристике тумора.

Табела 5. Клиничке карактеристике тумора

		N	%
Стадијум болести	IA	54	31,8%
	IB	16	9,4%
	IIA	49	28,8%
	IIB	51	30,0%
Хистолошки градус тумора	G1	15	8,8%
	G2	129	75,9%
	G3	26	15,3%
Присуство естрогених рецептора	нису присутни	19	11,2%
	присутни	151	88,8%
HER2 статус	позитиван	22	12,9%
	негативан	148	87,1%
Врста хирургије дојке	мастектомија	58	34,1%
	поштедна операција	112	65,9%
Дисекција аксиле	да	65	38,2%
	не	105	61,8%
Присуство метастаза у регионалним лимфним нодусима (пазушним јамама)	да	52	30,6%
	не	118	69,4%
Позитивна породична анамнеза за карцином дојке	да	25	14,7%
	не	145	85,3%
Информисаност о планираном постоперативном лечењу	хемиотерапија	0	0,0%
	радиотерапија	7	4,1%
	хормонска терапија	21	12,4%
	радио и хормонска терапија	57	33,5%
	хемио, радио и хормонска терапија	57	33,5%
	хемио и хормонска терапија	17	10,0%
	конвенц. плус биолошка	3	1,8%
	хемио и радио терапија	8	4,7%

Из табеле бр. 5 се види да је највећи проценат жена дијагностикован у IA, ПА i ПВ стадијуму болести, а далеко мање IB. Хистолошки градус 2 је доминантан у овом узорку. Највећи проценат жена има присутне естрогене рецепторе, али је зато већина *HER2* негативна.

Присуство метастаза у регионалним лимфним нодусима и дисекција аксиле била је присутна код једне трећине жена. Већина жена има позитивну породичну анамнезу за карцином дојке.

Следеће анализе односе се на анализу пре и после хируршке интервенције.

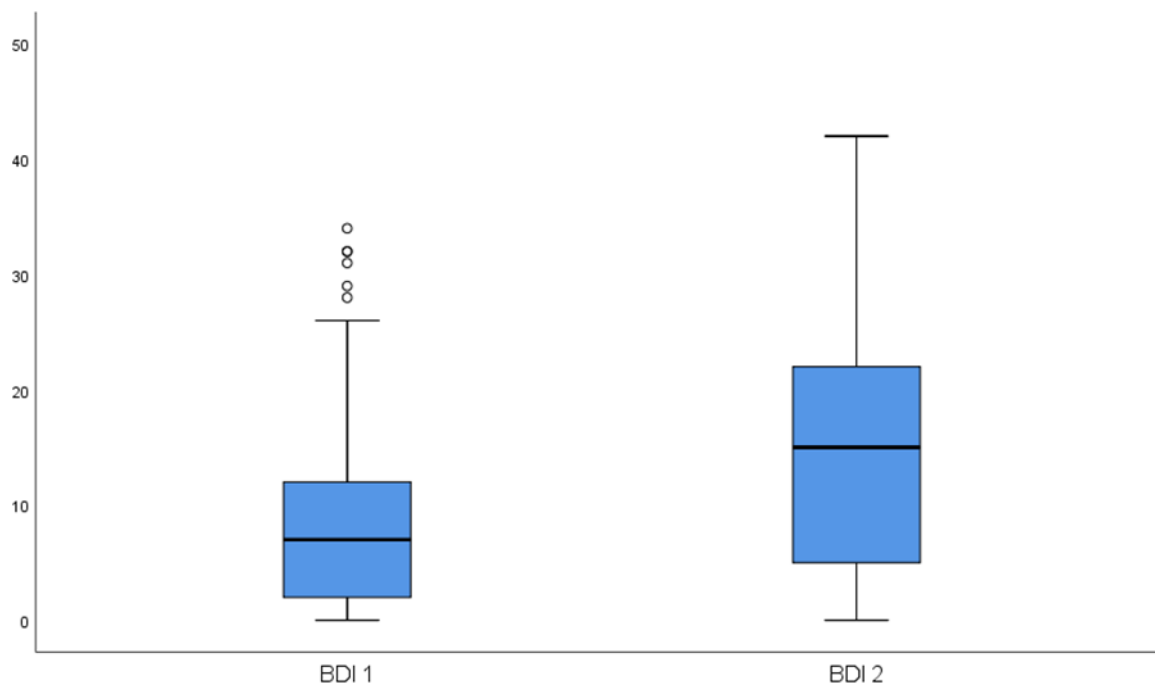
BDI

Дескриптивна статистика скова депресивности пре (1) и после (2) хируршке интервенције приказана је у табели бр. 6.

Табела 6. Дескриптивна статистика скова депресивности (*BDI*)

	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
<i>BDI 1</i>	8.22	7.31	7.00	2.00	12.00
<i>BDI 2</i>	14.25	10.21	15.00	5.00	22.00

На основу добијених резултата, видимо да је просечна вредност након хируршке интервенције готово два пута повећана. Статистичком анализом утврђено је да је ова разлика значајна ($t=-9,574$; $p<0,001$).



Графикон 1. *BDI* пре и после хируршке интервенције.

2. Утврђивање разлика у квалитету живота жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења

Квалитет живота мерен је помоћу два упитника, па у даљем тексту су и урађене засебне анализе за сваку димензију сваког упитника посебно.

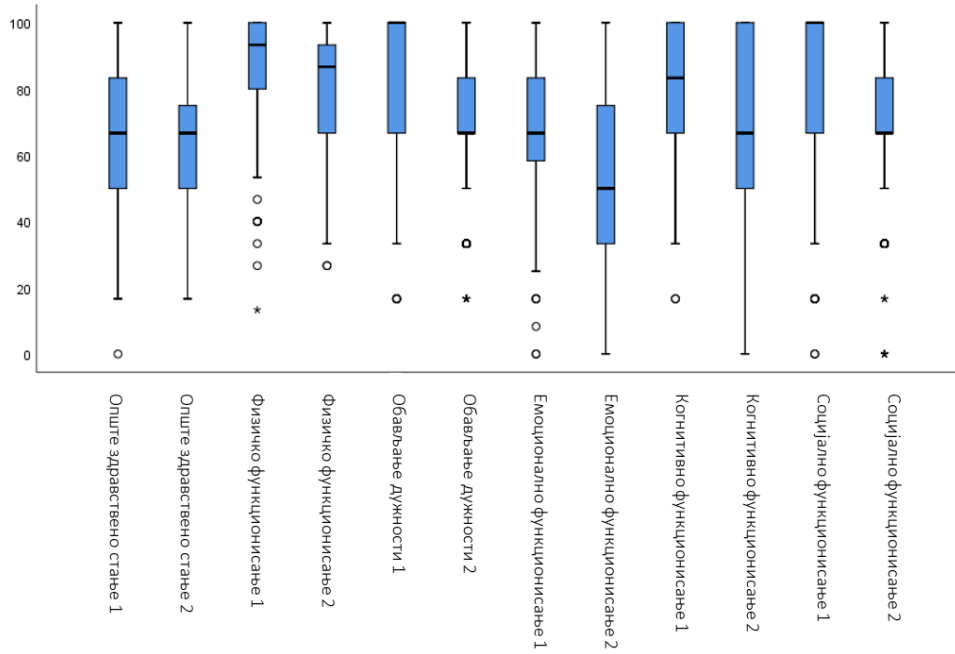
Квалитет живота мерен EORTC QLQ-C30

Дескриптивна и аналитичка статистика квалитета живота по димензијама, пре (1) и након (2) хируршке интервенције приказана је у табели бр. 7.

Табела 7. Квалитет живота мерен EORTC QLQ-C30 пре и након хируршке интервенције

	A.S.	SD	Median	Perc.		Резултати
				25	Perc. 75	тестирања
Опште здравствено стање 1	68.87	20.78	66.67	50.00	83.33	Z=-4.286
Опште здравствено стање 2	61.91	19.63	66.67	50.00	75.00	p<0.001
Физичко функционисање 1	85.37	17.43	93.33	80.00	100.00	Z=-6.786
Физичко функционисање 2	77.73	18.32	86.67	66.67	93.33	p<0.001
Обављање дужности 1	83.43	22.17	100.00	66.67	100.00	Z=-7.030
Обављање дужности 2	71.08	22.32	66.67	66.67	83.33	p<0.001
Емоционално функционисање 1	68.29	21.88	66.67	58.33	83.33	Z=-6.021
Емоционално функционисање 2	55.00	26.76	50.00	33.33	75.00	p<0.001
Когнитивно функционисање 1	81.86	19.68	83.33	66.67	100.00	Z=-6.149
Когнитивно функционисање 2	67.35	25.60	66.67	50.00	100.00	p<0.001
Социјално функционисање 1	82.16	23.26	100.00	66.67	100.00	Z=-6.363
Социјално функционисање 2	67.94	23.50	66.67	66.67	83.33	p<0.001

На основу добијених резултата, утврђено је да постоји статистички значајна промена у свакој димензији квалитета живота након хируршке интервенције. Највећи пад просечних вредности је у димензијама когнитивна и социјална функција.



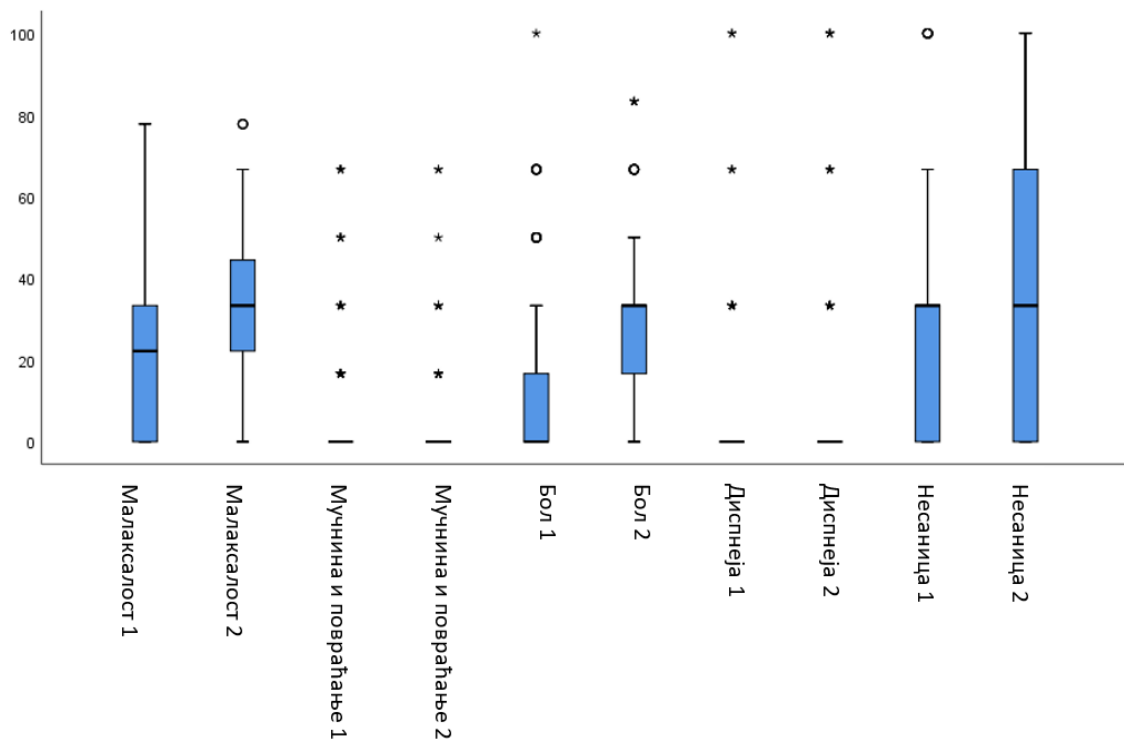
Графикон 2. Квалитет живота мерен EORTC QLQ-BR23

Дескриптивна и аналитичка статистика квалитета живота по димензијама, пре и након хируршке интервенције приказана је у табели бр. 8.

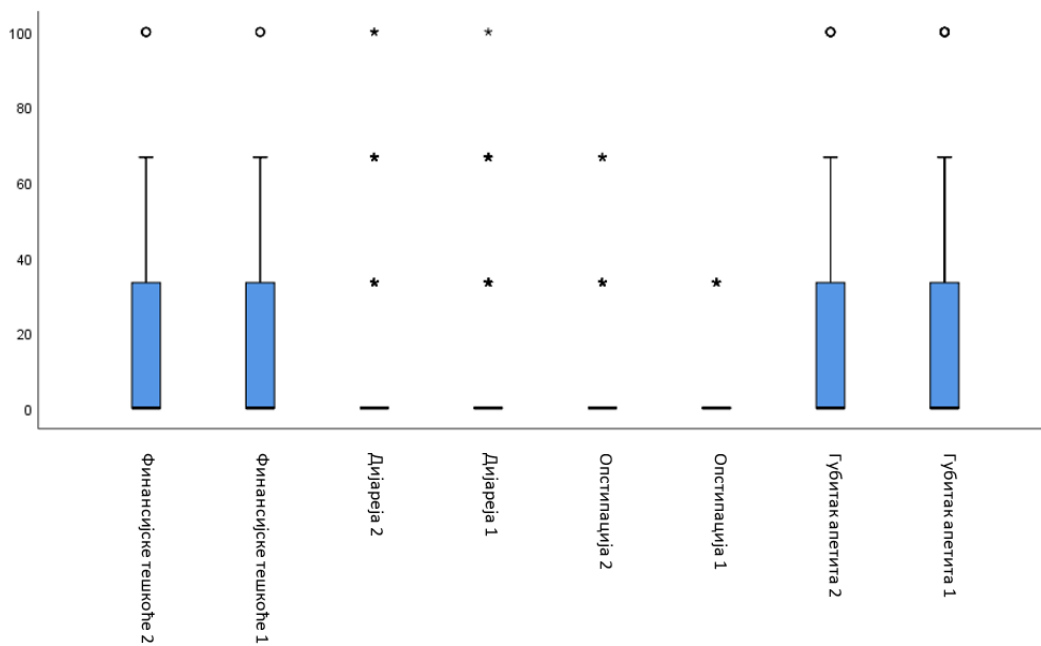
Табела 8. Квалитет живота мерен QLQ-BR23 1

	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	Резултати тестирања
Малаксалост 1	23.79	19.91	22.22	.00	33.33	Z=-6.161
Малаксалост 2	33.07	18.57	33.33	22.22	44.44	p<0.001
Мучнина и повраћање 1	5.20	13.23	.00	.00	.00	Z=-1.438
Мучнина и повраћање 2	3.73	10.99	.00	.00	.00	p=0.150
Бол 1	13.63	19.83	.00	.00	16.67	Z=-7.459
Бол 2	28.82	20.33	33.33	16.67	33.33	p<0.001
Диспнеја 1	3.92	14.87	.00	.00	.00	Z=-0.949
Диспнеја 2	4.90	17.26	.00	.00	.00	p=0.342
Несаница 1	24.90	26.91	33.33	.00	33.33	Z=-3.997
Несаница 2	33.73	28.09	33.33	.00	66.67	p<0.001
Губитак апетита 1	13.92	23.69	.00	.00	33.33	Z=-3.048
Губитак апетита 2	19.61	26.55	.00	.00	33.33	p=0.002
Опстипација 1	10.39	22.42	.00	.00	.00	Z=-0.524
Опстипација 2	9.80	20.07	.00	.00	.00	p=0.600
Дијареја 1	6.08	14.81	.00	.00	.00	Z=-3.355
Дијареја 2	1.96	7.87	.00	.00	.00	p=0.001
Финансијске тешкоће 1	16.67	26.95	.00	.00	33.33	Z=-3.377
Финансијске тешкоће 2	23.72	28.88	.00	.00	33.33	p=0.001

На основу добијених резултата, утврђено је да су све разлике статистички значајне, осим димензија мучнина и повраћање, отежано дисање и затвор. Наиме, код статистички значајних разлика постоји повећање просечних вредности након операције, осим у случају дијареје (где просечна вредност пада након операције).



Графикон 3. Квалитет живота мерен QLQ-BR23 1

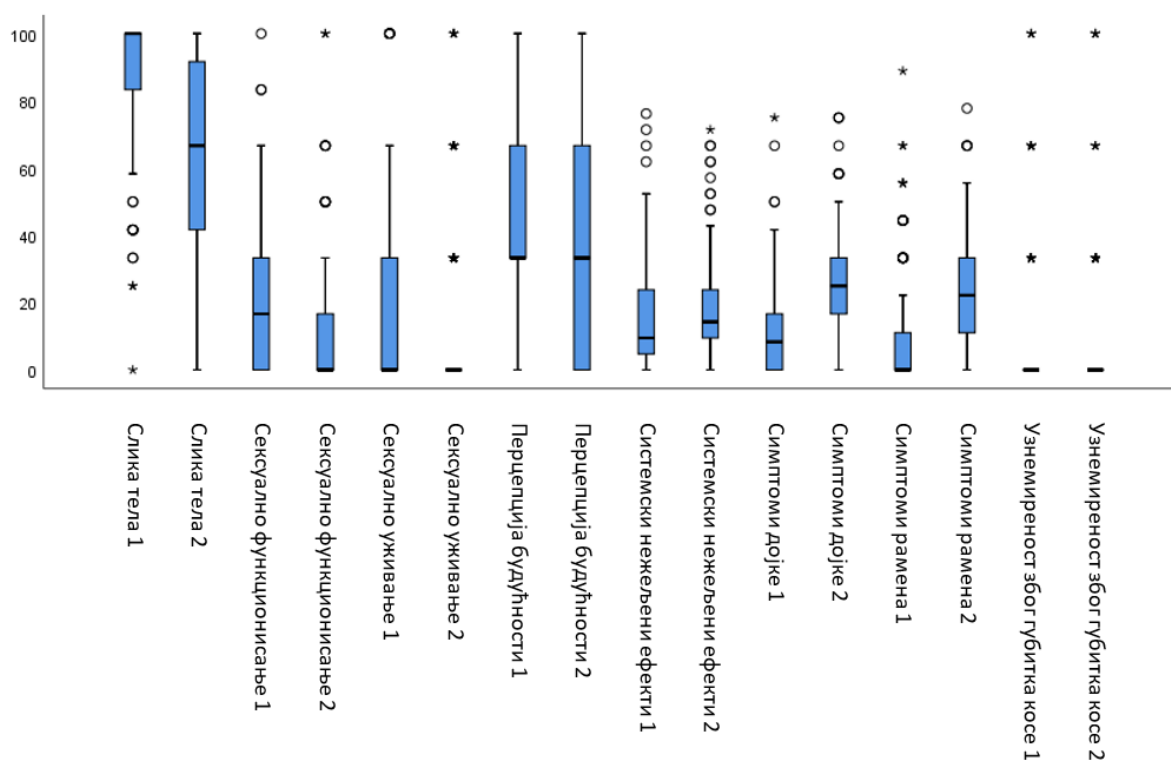


Графикон 4. Квалитет живота мерен QLQ-BR23 1

Табела 9. Квалитет живота мерен QLQ-BR23 2

	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	Резултати тестирања
Слика тела 1	87.65	19.19	100.00	83.33	100.00	Z=-8.403
Слика тела 2	64.46	27.34	66.67	41.67	91.67	p<0.001
Сексуално функционисање 1	20.29	24.22	16.67	.00	33.33	Z=-4.431
Сексуално функционисање 2	13.24	19.35	.00	.00	16.67	p<0.001
Сексуално уживање 1	24.71	29.97	.00	.00	33.33	Z=-5.803
Сексуално уживање 2	11.18	22.92	.00	.00	.00	p<0.001
Перцепција будућности 1	48.24	31.62	33.33	33.33	66.67	Z=-3.819
Перцепција будућности 2	35.69	33.55	33.33	.00	66.67	p<0.001
Системски нежељени ефекти тх 1	15.27	15.16	9.52	4.76	23.81	Z=-3.559
Системски нежељени ефекти тх 2	18.01	14.91	14.29	9.52	23.81	p<0.001
Симптоми дојке 1	11.03	13.46	8.33	.00	16.67	Z=-8.081
Симптоми дојке 2	24.90	15.68	25.00	16.67	33.33	p<0.001
Симптоми рамена 1	9.61	15.90	.00	.00	11.11	Z=-8.041
Симптоми рамена 2	24.05	15.70	22.22	11.11	33.33	p<0.001
Узнемиреност због губитка косе 1	8.24	21.09	.00	.00	.00	Z=-0.961
Узнемиреност због губитка косе 2	6.86	18.45	.00	.00	.00	p=0.337

Постоји статистички значајна промена у квалитету живота у свим димензијама наведених у табели бр. 9, осим када је у питању узнемиреност због губитка косе. Наиме, просечне вредности у скоровима квалитета живота се смањују код слике тела, сексуалне функције и задовољства и будуће перспективе, као и код нежељених ефеката системске терапије. Насупрот томе, постоји пораст просечних вредности код симптома дојке и рамена.



Графикон 5. Квалитет живота мерен QLQ-BR23 2

3. Утврђивање разлика у квалитету живота између жена старосне доби до 49. године живота и жена старосне доби 50 и више година са карциномом дојке пре и након хирушког лечења

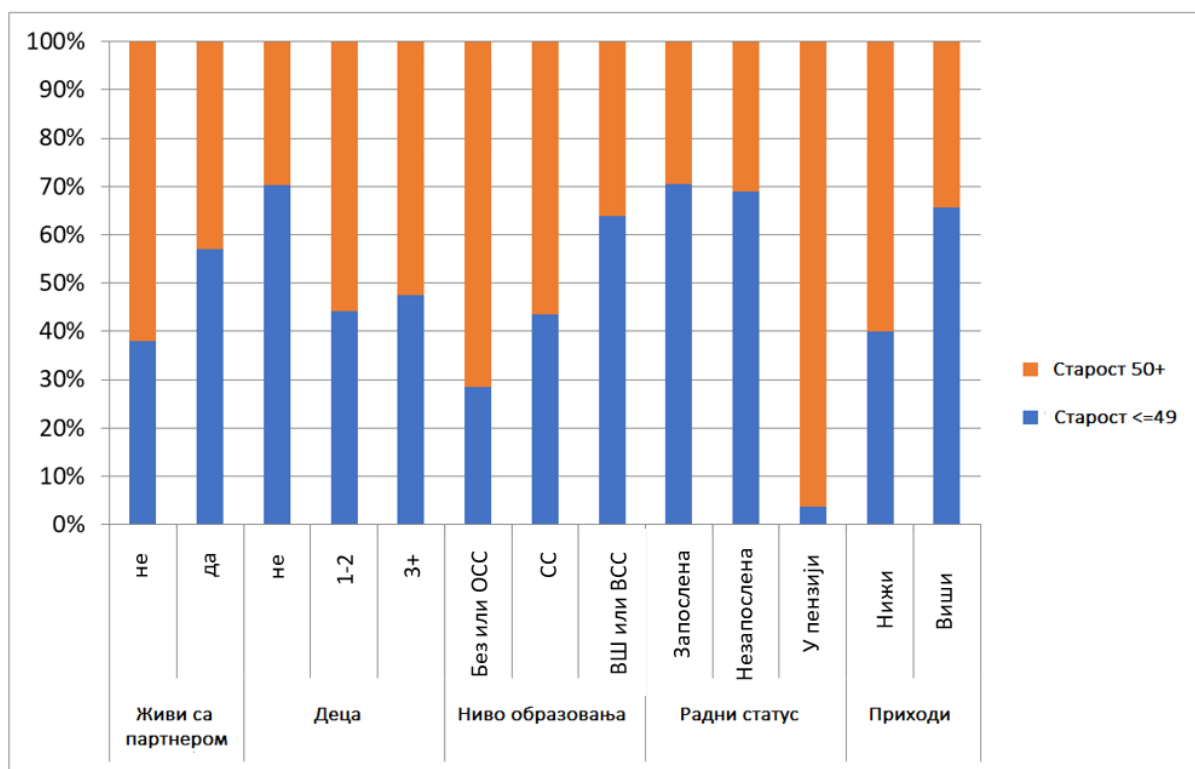
Даља анализа обухвата компарацију старосних група по квалитету живота. Али претходно, урађена је компарација старосних група по осталим социодемографским и клиничким параметрима.

У табели бр. 10 приказана је дистрибуција пацијената у односу на старосне групе по социодемографским карактеристикама.

Табела 10. Социодемографске карактеристике

		Старост				Резултати тестирања
		<=49		50+		
		N	%	N	%	
Брачни статус	удата	31	72,1%	69	54,3%	$\chi^2=17,112$ p=0,001
	разведена	4	9,3%	16	12,6%	
	удовица	2	4,7%	38	29,9%	
	ништа од наведеног	6	14,0%	4	3,1%	
Живи са партнером	не	12	27,9%	58	45,7%	$\chi^2=4,184$ p=0,041
	да	31	72,1%	69	54,3%	
Деца	не	12	27,9%	15	11,8%	$\chi^2=6,310$ p=0,043
	1-2	23	53,5%	86	67,7%	
	3+	8	18,6%	26	20,5%	
Ниво образовања	без школе и основног образовања	2	4,7%	15	11,8%	$\chi^2=7,184$ p=0,028
	средње образовање	20	46,5%	77	60,6%	
	више и високо образовање	21	48,8%	35	27,6%	
Место становања	град	28	65,1%	97	76,4%	$\chi^2=2,093$ p=0,148
	село	15	34,9%	30	23,6%	
Радни статус	запослена	30	69,8%	37	29,1%	$\chi^2=40,815$ p<0,001
	незапослена	12	27,9%	16	12,6%	
	у пензији	1	2,3%	74	58,3%	
Приходи (у односу на просек)	нижи	21	48,8%	93	73,2%	$\chi^2=8,652$ p=0,003
	виши	22	51,2%	34	26,8%	
Религиозност	религиозни	39	90,7%	106	83,5%	$\chi^2=1,340$ p=0,247
	атеисти	4	9,3%	21	16,5%	

На основу добијених резултата утврђено је да је разлика статистички значајна по брачном статусу, животу са партнером, броју деце, нивоу образовања, радном статусу и приходима.



Графикон 6. Социодемографске карактеристике

Дистрибуција пацијенткиња у односу на општу информисаност о болести, као и резултати статистичке анализе приказани су у табели бр. 11.

Табела 11. Општа информисаност испитаница о болести

	Старост				Резултати тестирања	
	<=49		50+			
	N	%	N	%		
Информисаност о карциному дојке	не	5	11.6%	26	20.5%	$\chi^2=1,685$ p=0,194
	да	38	88.4%	101	79.5%	
Стручно лице треба да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке	да	15	34.9%	53	41.7%	$\chi^2=0,628$ p=0,428
	не	28	65.1%	74	58.3%	
Упознатост са постојањем Саветовалишта за жене са карциномом дојке	да	28	65.1%	84	66.1%	$\chi^2=0,015$ p=0,902
	не	15	34.9%	43	33.9%	
Да ли би учествовали у раду Саветовалишта за карцином дојке	да	24	55.8%	73	57.5%	$\chi^2=0,036$ p=0,849
	не	19	44.2%	54	42.5%	

На основу добијених резултата утврђено је да се ради о врло сличним процентима у обе испитиване групе по свим параметрима, а статистичком анализом утврђено је да нема значајних разлика између група.

У табели бр. 12 приказана је дистрибуција пацијенткиња у односу на коришћење стручне помоћи и препознате потребе за појединим врстама стручне помоћи.

Табела 12. Коришћење стручне помоћи и препозната потреба за појединим врстама стручне помоћи

		Старост				Резултати тестирања
		<=49		50+		
		N	%	N	%	
Коришћење стручне помоћи уколико је постојала стресна ситуација	да	9	20.9%	22	17.3%	$\chi^2=0,280$ p=0,596
	не	34	79.1%	105	82.7%	
Упућеност од стране изабраног лекара Дома здравља, онколога или хирурга на институције или саветовалиште	да	11	25.6%	25	19.7%	$\chi^2=0,669$ p=0,413
	не	32	74.4%	102	80.3%	
Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалиште или институције	да	3	7.0%	12	9.4%	$\chi^2=0,244$ p=0,763
	не	40	93.0%	115	90.6%	
Начин дијагностификовања тумора	скрининг	11	25.6%	11	8.7%	$\chi^2=8,482$ p=0,014
	сист. преглед	12	27.9%	37	29.1%	
	самопреглед	20	46.5%	79	62.2%	
Адекватан начин саопштавања дијагнозе	не	4	9.3%	15	11.8%	$\chi^2=0,204$ p=0,784
	да	39	90.7%	112	88.2%	
Доступност информација на питања од стране лекара- хирурга	да	34	79.1%	111	87.4%	$\chi^2=1,778$ p=0,182
	не	9	20.9%	16	12.6%	
Активна улога у селектовању типа интервенције	да	25	58.1%	52	40.9%	$\chi^2=3,833$ p=0,050
	не	18	41.9%	75	59.1%	
Неопходност постојања Саветовалишта за исхрану	да	29	67.4%	97	76.4%	$\chi^2=1,337$ p=0,248
	не	14	32.6%	30	23.6%	
Неопходност постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа	да	27	62.8%	80	63.0%	$\chi^2=0,001$ p=0,981
	не	16	37.2%	47	37.0%	

Статистичком анализом утврђено је да постоји значајна разлика између група по начину дијагностиковања тумора, као и активној улози у селектовању типа интервенције.

У табели бр. 13 приказана је дистрибуција пацијенткиња у односу на социјалну интеракцију испитаница. Поред дистрибуције, у истој табели је приказан и резултат статистичке анализе.

Табела 13. Социјална интеракција испитаница

		Старост				Резултати тестирања
		<=49		50+		
		N	%	N	%	
Број посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана	без	2	4.7%	15	11.8%	Z=-2,596 p=0,009
	1-2	4	9.3%	17	13.4%	
	3-5	10	23.3%	48	37.8%	
	6-9	9	20.9%	13	10.2%	
	10+	18	41.9%	34	26.8%	
Број посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана у односу на претходних 30 дана	без промена	31	72.1%	85	66.9%	p=0,232
	више	12	27.9%	33	26.0%	
	мање	0	0.0%	9	7.1%	
Искуство раније стресне ситуације - трауматично искуство	да	22	51.2%	90	70.9%	$\chi^2=5,548$ p=0,018
	не	21	48.8%	37	29.1%	

Резултати статистичке анализе су показали да постоји значајна разлика између испитиваних група по броју посета и ранијем стресном искуству.

Дистрибуција пацијенткиња по испитиваним групама у односу на клиничке карактеристике приказана је у табели бр. 14.

Табела 14. Клиничке карактеристике пацијенткиња са карциномом дојке

		Старост				Резултати тестирања
		<=49		50+		
		N	%	N	%	
Стадијум болести	IA	14	32,6%	40	31,5%	$\chi^2=0,726$ p=0,867
	IB	5	11,6%	11	8,7%	
	IIA	13	30,2%	36	28,3%	
	IIB	11	25,6%	40	31,5%	
Хистолошки градус тумора	G1	4	9,3%	11	8,7%	$\chi^2=2,941$ p=0,230
	G2	29	67,4%	100	78,7%	
	G3	10	23,3%	16	12,6%	
Присуство естрогених рецептора	нису присутни	3	7,0%	16	12,6%	$\chi^2=1,023$ p=0,409
	присутни	40	93,0%	111	87,4%	
HER2 статус	позитиван	8	18,6%	14	11,0%	$\chi^2=1,639$ p=0,201
	негативан	35	81,4%	113	89,0%	
Врста хирургије дојке	мастектомија	13	30,2%	45	35,4%	$\chi^2=0,387$ p=0,534
	поштедна операција	30	69,8%	82	64,6%	
Дисекција аксиле	да	18	41,9%	47	37,0%	$\chi^2=0,320$ p=0,571
	не	25	58,1%	80	63,0%	
Метастаза у рег. лимфним нодусима (пазушним јамама)	да	12	27,9%	40	31,5%	$\chi^2=0,195$ p=0,659
	не	31	72,1%	87	68,5%	
Позитивна породична анамнеза за карцином дојке	да	10	23,3%	15	11,8%	$\chi^2=3,355$ p=0,067
	не	33	76,7%	112	88,2%	
Информисаност о планираном постоперативном лечењу	хемиотерапија	0	0,0%	0	0,0%	p=0,888
	радиотерапија	1	2,3%	6	4,7%	
	хормонска терапија	4	9,3%	17	13,4%	
	радио и хормонотер.	17	39,5%	40	31,5%	
	хемио, радио и хормонотерапија	16	37,2%	41	32,3%	
	хемио и хормонотер.	3	7,0%	14	11,0%	
	конвенционална плус биолошка терапија	0	0,0%	3	2,4%	
	хемио и радио терапија	2	4,7%	6	4,7%	

Из табеле бр. 14 се види да нема значајних разлика између група по клиничким карактеристикама. Једино, разлика по позитивној породичној анамнези је близу конвенционалног нивоа значајности, али је разлика у процентима око 10%.

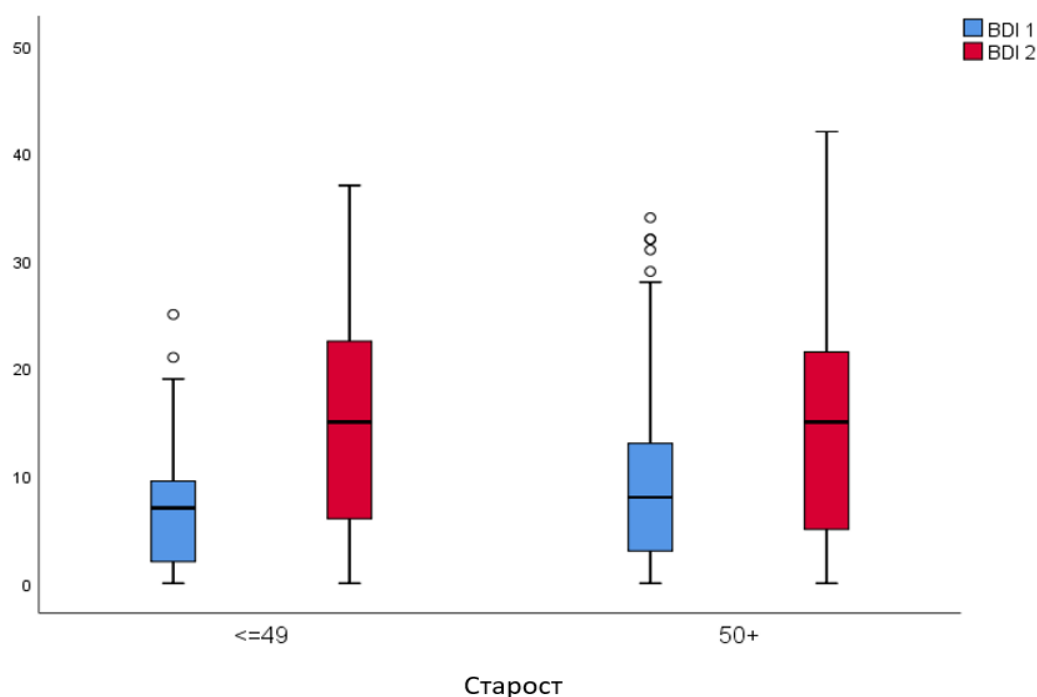
У табели бр. 15 приказана је дескриптивна и аналитичка статистика *BDI* пре и после хируршке интервенције.

Табела 15. *BDI* пре и после хируршке интервенције

	Старост						P вредност
	<=49			50+			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	7.12	6.18	7.00	8.59	7.64	8.00	0,321 ^c
<i>BDI</i> 2	14.09	9.94	15.00	14.30	10.33	15.00	0,961 ^c
P вредност	<0,001 ^b			<0,001 ^b			
Δ (1-2)	-6.98	9.20	-7.00	-5.71	9.17	-6.00	0,435 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U test

Из табеле бр. 15 се види да је разлика статистички значајна, када је у питању промена вредности *BDI* по испитиваним групама. Али, не постоји значајна разлика између испитиваних група по *BDI* пре хируршке интервенције, након хируршке интервенције, као ни по промени *BDI*.



Графикон 7. *BDI* пре и после хируршке интервенције

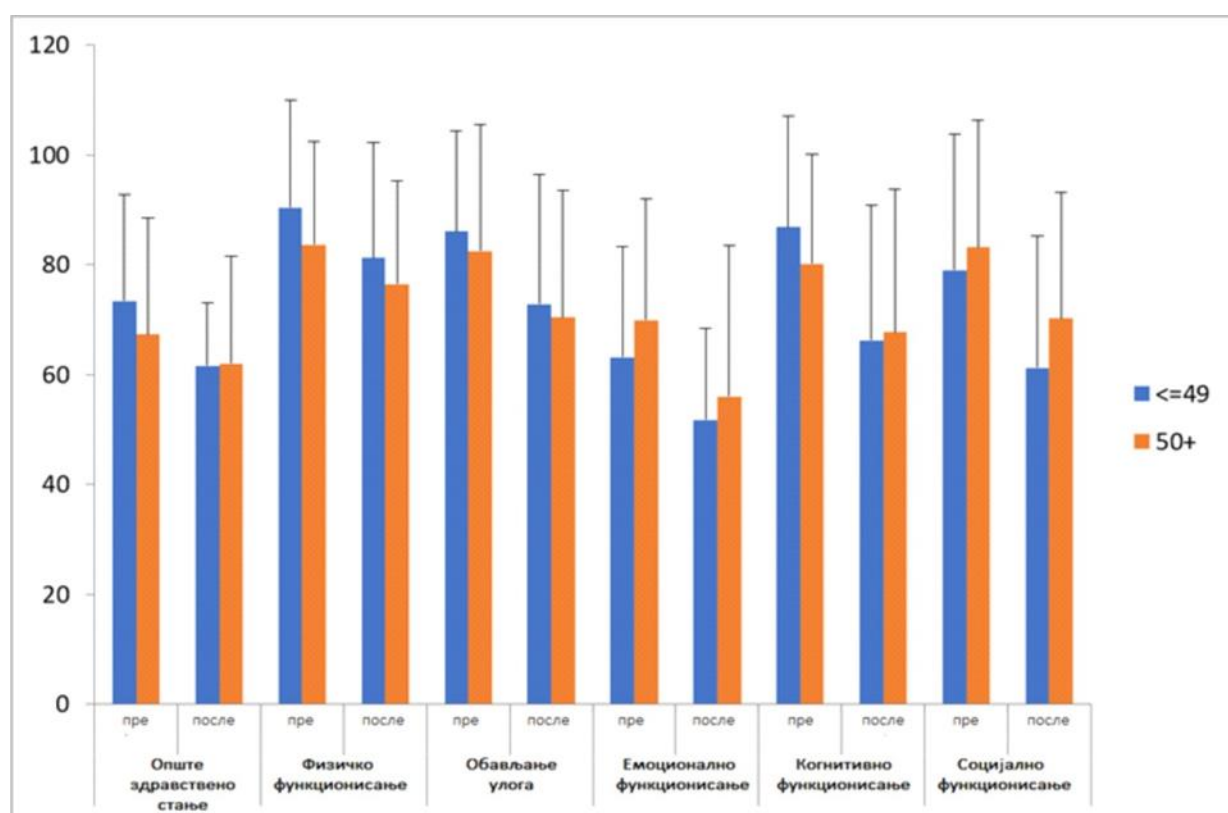
У табели бр. 16 приказана је дескриптивна и аналитичка статистика квалитета живота пре и после хируршке интервенције по старосним групама.

Табела 16. Квалитет живота пре и после хируршке интервенције у односу на старосну доб

	Старост						Резултати тестирања
	<=49			50+			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
Опште здравствено стање 1	73.45	19.27	75.00	67.32	21.12	66.67	0,095 ^a
Опште здравствено стање 2	61.63	20.10	66.67	62.01	19.55	66.67	0,913 ^a
р вредност		<0,001 ^b			0,006 ^b		
Δ (1-2)	11.82	17.08	16.67	5.31	21.15	8.33	0,070 ^a
Физичко функционисање 1	90.39	11.39	93.33	83.67	18.78	93.33	0,103 ^c
Физичко функционисање 2	81.24	16.73	86.67	76.54	18.74	80.00	0,134 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	9.15	14.48	6.67	7.14	13.50	6.67	0,409 ^a
Обављање дужности 1	86.05	19.56	100.00	82.55	22.99	100.00	0,446 ^c
Обављање дужности 2	72.87	20.26	66.67	70.47	23.02	66.67	0,544 ^a
р вредност		0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	13.18	23.16	16.66	12.07	20.10	16.66	0,765 ^a
Емоционално функционисање 1	63.18	20.99	66.67	70.01	21.98	66.67	0,077 ^a
Емоционално функционисање 2	51.74	24.64	50.00	56.10	27.45	50.00	0,358 ^a
р вредност		0,013 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	11.43	26.29	8.34	13.91	26.40	8.34	0,595 ^a
Когнитивно функционисање 1	86.82	18.39	100.00	80.18	19.89	83.33	0,034 ^c
Когнитивно функционисање 2	66.28	24.80	66.67	67.72	25.95	66.67	0,737 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	20.54	25.42	16.67	12.47	27.21	16.66	0,089 ^a
Социјално функционисање 1	79.07	23.60	83.33	83.20	23.14	100.00	0,248 ^c
Социјално функционисање 2	61.24	24.05	66.67	70.21	22.97	66.67	0,030 ^a
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	17.83	24.23	16.67	12.99	23.66	16.66	0,251 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

На основу резултата анализе међугрупних разлика утврђено је да је једина значајна разлика између когнитивне функције пре хируршке интервенције као и социјалне функције после хируршке интервенције, док је разлика близу конвенционалног нивоа значајности код емоционалне функције пре хируршке интервенције. Све разлике пре-после интервенције у свакој групи посебно су статистички значајне.



Графикон 8. Квалитет живота у односу на старосну доб

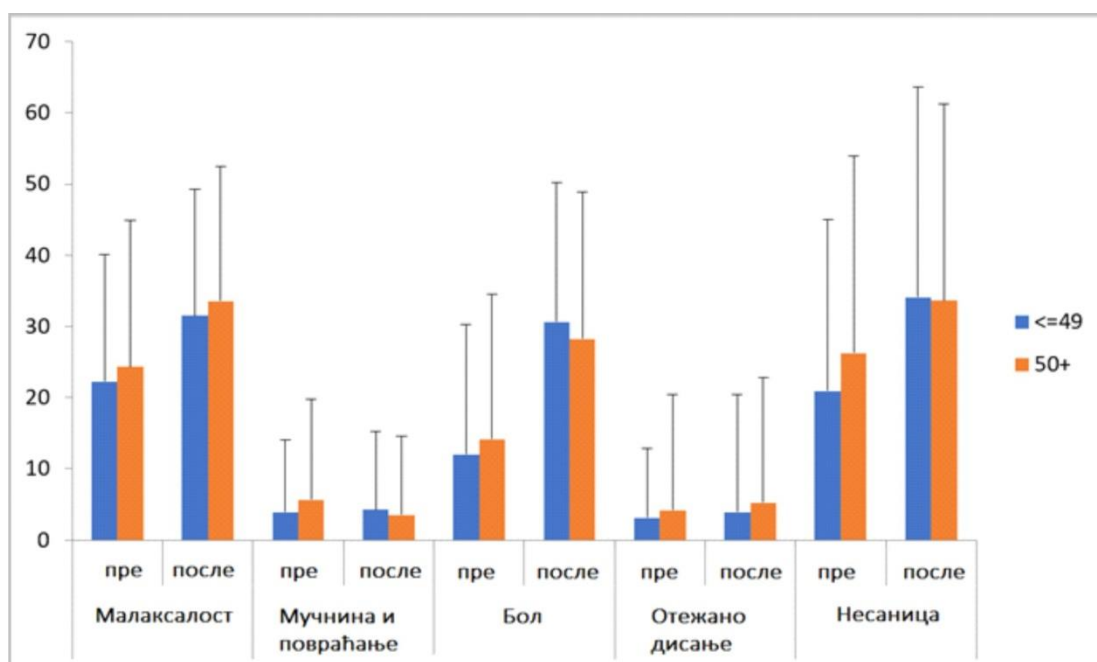
У табели бр. 17 приказана је дескриптивна и аналитичка статистика квалитета живота по испитиваним старосним групама.

Табела 17. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на старосну доб

	Старост						Резултати тестирања
	<=49			50+			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
Малаксалост 1	22.22	17.82	22.22	24.32	20.61	22.22	0,678 ^c
Малаксалост 2	31.52	17.81	33.33	33.59	18.86	33.33	0,649 ^c
р вредност		0,002 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	-9.30	17.64	-11.11	-9.27	16.90	-11.11	0,992 ^a
Мучнина и повраћање 1	3.88	10.18	.00	5.64	14.12	.00	0,707 ^c
Мучнина и повраћање 2	4.26	10.97	.00	3.54	11.04	.00	0,548 ^c
р вредност		0,951 ^b			0,101 ^b		
Δ (1-2)	-.39	9.95	.00	2.10	12.60	.00	0,241 ^a
Бол 1	12.02	18.30	.00	14.17	20.37	.00	0,619 ^c
Бол 2	30.62	19.56	33.33	28.21	20.63	33.33	0,436 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	-18.60	22.48	-16.67	-14.04	21.86	-16.66	0,242 ^a
Диспнеја 1	3.10	9.80	.00	4.20	16.26	.00	0,816 ^c
Диспнеја 2	3.88	16.60	.00	5.25	17.53	.00	0,531 ^c
р вредност		1,000 ^b			0,303 ^b		
Δ (1-2)	-.78	18.53	.00	-1.05	12.55	.00	0,913 ^a
Несаница 1	20.93	24.15	33.33	26.25	27.74	33.33	0,312 ^c
Несаница 2	34.11	29.54	33.33	33.60	27.70	33.33	0,950 ^c
р вредност		0,012 ^b			0,001 ^b		
Δ (1-2)	-13.18	30.98	.00	-7.35	29.07	.00	0,265 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

Резултати статистичке анализе указују да не постоји значајна разлика између испитиваних група по испитиваним димензијама квалитета живота. Такође, нема значајне разлике по промени вредности квалитета живота по испитиваним групама. Али, постоји значајна разлика пре-после по испитиваним групама у односу на несаницу, бол и малаксалост.



Графикон 9. Квалитет живота у односу на старосну доб

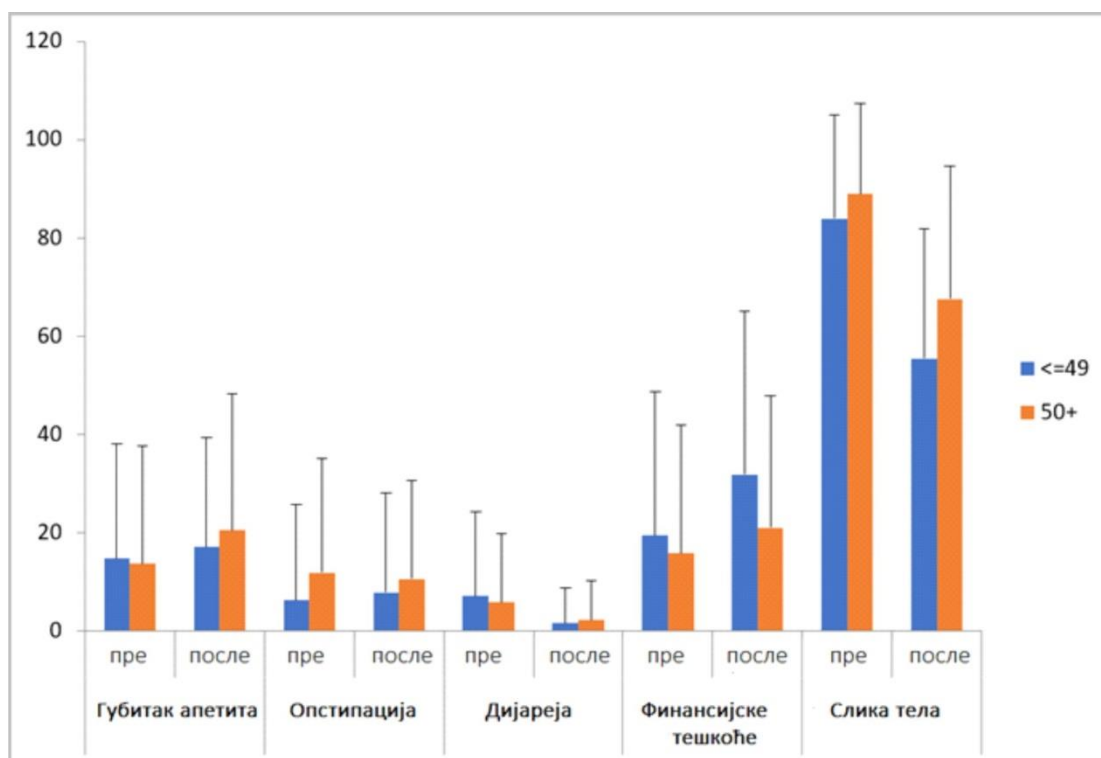
У табели бр. 18 приказана је дескриптивна и аналитичка статистика квалитета живота по испитиваним старосним групама.

Табела 18. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на старосну доб

	Старост						Резултати тестирања
	<=49			50+			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
Губитак апетита 1	14.73	23.35	.00	13.65	23.89	.00	0,650 ^c
Губитак апетита 2	17.05	22.27	.00	20.47	27.87	.00	0,733 ^c
р вредност		0,495 ^b			0,002		
Δ (1-2)	-2.33	26.62	.00	-6.82	26.34	.00	0,336 ^a
Опстипација 1	6.20	19.59	.00	11.81	23.20	.00	0,084 ^c
Опстипација 2	7.75	20.36	.00	10.50	20.01	.00	0,282 ^c
р вредност		0,589 ^b			0,429 ^b		
Δ (1-2)	-1.55	17.75	.00	1.31	20.75	.00	0,419 ^a
Дијареја 1	6.98	17.15	.00	5.77	13.99	.00	0,876 ^c
Дијареја 2	1.55	7.10	.00	2.10	8.13	.00	0,692 ^c
р вредност		0,053 ^b			0,006 ^b		
Δ (1-2)	5.43	17.71	.00	3.67	14.68	.00	0,523 ^a
Финансијске тешкоће 1	19.38	29.31	.00	15.75	26.17	.00	0,488 ^c
Финансијске тешкоће 2	31.78	33.30	33.33	21.00	26.83	.00	0,057 ^c
р вредност		0,007 ^b			0,024 ^b		
Δ (1-2)	-12.40	27.24	.00	-5.25	25.69	.00	0,122 ^a
Слика тела 1	83.92	21.00	100.00	88.91	18.46	100.00	0,227 ^c
Слика тела 2	55.43	26.35	58.33	67.52	27.09	66.67	0,011 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	28.49	23.80	33.33	21.39	29.63	25.00	0,157 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

Резултати статистичке анализе указују да не постоји значајна разлика између испитиваних група по испитиваним димензијама квалитета живота, осим када је у питању слика тела после хируршке интервенције. Такође, нема значајних разлика у промени испитиваних параметара између група. Али, постоји значајна разлика у промени пре-после када је у питању дијареја, финансијске тешкоће и слика тела у обе испитиване групе, као и губитак апетита у групи жена 50+.



Графикон 10. Квалитет живота у односу на старосну доб

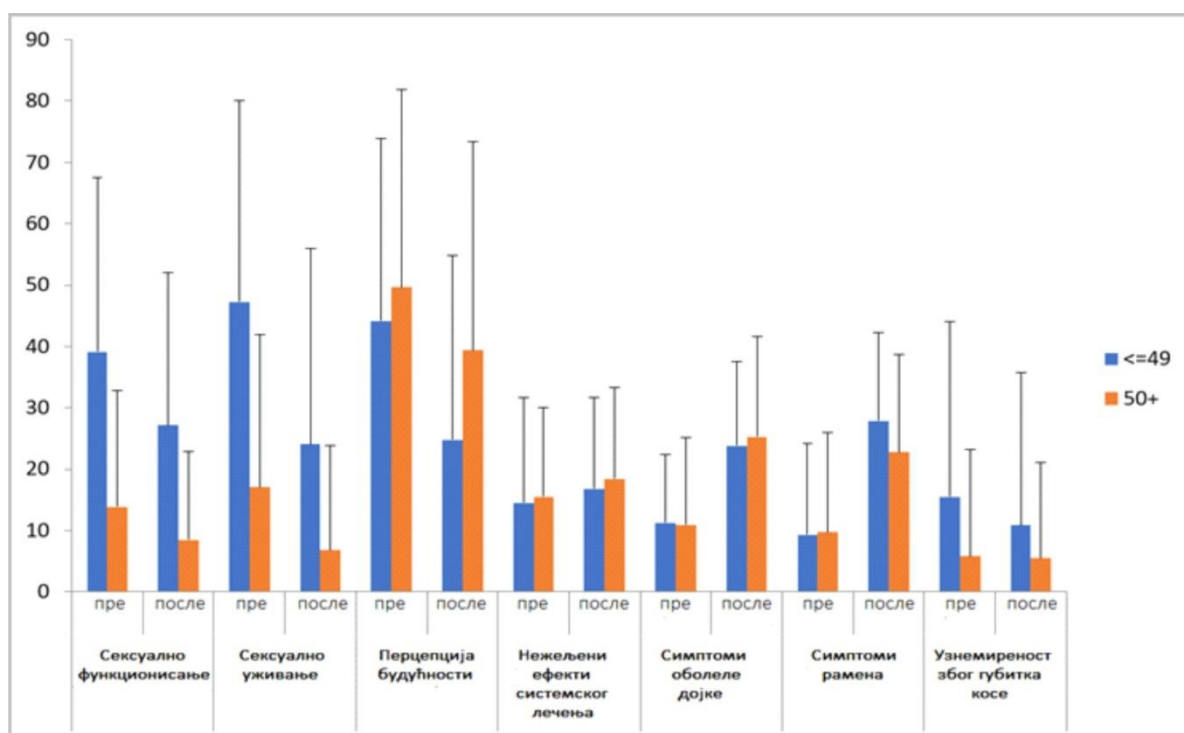
У табели бр. 19 приказана је дескриптивна и аналитичка статистика квалитета живота по испитиваним старосним групама.

Табела 19. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на старосну доб

	Старост						Резултати тестирања
	<=49			50+			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
Сексуално функционисање 1	39.15	28.38	33.33	13.91	18.87	.00	<0,001 ^c
Сексуално функционисање 2	27.13	24.94	33.33	8.53	14.37	.00	<0,001 ^c
р вредност	0,006 ^b			<0,001 ^b			
Δ (1-2)	12.02	23.66	16.66	5.38	15.27	.00	0,091 ^a
Сексуално уживање 1	47.29	32.72	66.67	17.06	24.80	.00	<0,001 ^c
Сексуално уживање 2	24.03	31.98	.00	6.82	16.97	.00	<0,001 ^c
р вредност	<0,001 ^b			0,001 ^b			
Δ (1-2)	24.81	31.78	33.33	10.24	23.95	.00	0,008 ^a
Перцепција будућности 1	44.19	29.75	33.33	49.61	32.22	66.67	0,320 ^c
Перцепција будућности 2	24.81	30.07	.00	39.37	33.97	33.33	0,013 ^c
р вредност	0,003 ^b			0,006 ^b			
Δ (1-2)	19.38	33.52	33.33	10.24	37.92	.00	0,162 ^a
Системски нежељени ефекти тх 1	14.51	17.23	9.52	15.52	14.45	14.29	0,230 ^c
Системски нежељени ефекти тх 2	16.83	14.89	14.29	18.41	14.96	14.29	0,388 ^c
р вредност	0,051 ^b			0,003 ^b			
Δ (1-2)	-2.33	14.41	-4.76	-2.89	11.77	-4.76	0,799 ^a
Симптоми дојке 1	11.24	11.19	8.33	10.96	14.19	8.33	0,437 ^c
Симптоми дојке 2	23.84	13.68	25.00	25.26	16.33	25.00	0,452 ^c
р вредност	<0,001 ^b			<0,001 ^b			
Δ (1-2)	-12.60	17.57	-8.34	-14.30	19.16	-16.67	0,607 ^a
Симптоми рамена 1	9.30	14.93	.00	9.71	16.26	.00	0,951 ^c
Симптоми рамена 2	27.91	14.42	22.22	22.75	15.95	22.22	0,065 ^c
р вредност	0,001 ^b			<0,001 ^b			
Δ (1-2)	-18.60	17.61	-22.22	-13.03	18.73	-11.11	0,089 ^a
Узнемиреност због губитка косе 1	15.50	28.50	.00	5.77	17.36	.00	0,011 ^c
Узнемиреност због губитка косе 2	10.85	24.90	.00	5.51	15.58	.00	0,208 ^c
р вредност	0,150 ^b			0,929 ^b			
Δ (1-2)	4.65	21.31	.00	.26	20.36	.00	0,229 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

Статистичком анализом утврђено је да постоји значајна разлика између испитиваних група по социјалној функцији и задовољству пре и после хируршке интервенције, перцепцији будућности после интервенције и узнемирености због губитка косе пре хируршке интервенције. Такође, утврђено је да постоји значајна разлика у промени сексуалног уживања између испитиваних група. Разлике у вредностима пре-после у свакој групи посебно су значајне, све осим када је у питању узнемиреност због губитка косе.



Графикон 11. Квалитет живота у односу на старосну доб

Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе са старосћу као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказани су у табели бр. 20.

Табела 20. Униваријантна логистичка регресиона анализа са старошћу као зависном варијаблом

	р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI 1</i>	0,254	1,031 (0,979-1,085)
<i>BDI 2</i>	0,909	1,002 (0,968-1,037)
Опште здравствено стање 1	0,096	0,985 (0,968-1,003)
Опште здравствено стање 2	0,912	1,001 (0,983-1,019)
Физичко функционисање 1	0,033	0,972 (0,948-0,998)
Физичко функционисање 2	0,148	0,985 (0,965-1,005)
Обављање улога 1	0,371	0,992 (0,976-1,009)
Обављање улога 2	0,542	0,995 (0,979-1,011)
Емоционално функционисање 1	0,079	1,014 (0,998-1,030)
Емоционално функционисање 2	0,356	1,006 (0,993-1,019)
Когнитивно функционисање 1	0,059	0,981 (0,961-1,001)
Когнитивно функционисање 2	0,750	1,002 (0,989-1,016)
Социјално функционисање 1	0,315	1,007 (0,993-1,022)
Социјално функционисање 2	0,033	1,016 (1,001-1,031)

Из табеле бр. 20 се види да су статистички значајни предиктори *PF1*, *SF2*, а близу конвенционалног нивоа значајности *EF1* и *CF1* обележја посматрања.

Логистички регресиони модел са обележјима посматрања која су у униваријантној анализи статистички значајна и старости пацијенткиње (у виду бинарног обележја посматрања), као зависном варијаблом. (Табела 21) Мултиваријантном логистичком регресионом анализом утврђена је значајна повезаност са образовањем, радним статусом, начином дијагностиковања тумора, активном улогом у селектовању типа интервенције и сексуалном функцијом после терапије.

Табела 21. Мултиваријантна регресиона анализа са старошћу као зависном варијаблом

	Р вредност	OR	95% IP за OR		
Живи са партнером	,848	,867	,202	3,722	
Деца	не	Ref.			
	1-2	3,016	,565	16,103	
	3+	5,640	,631	50,446	
Образовање	више и високо образовање	,057	,229	,050	1,042
Радни статус	запослен	,003	Ref.		
	незапослен	,098	,162	,019	1,395
	у пензији	,005	38,23	3,090	474,603
Приходи виши у односу на просек		,474	,597	,145	2,457
Начин дијагностификовања тумора	скрининг	,044	Ref.		
	систематски преглед	,023	9,614	1,359	68,009
	самопреглед	,017	11,73	1,549	88,874
Активна улога у селектовању типа интервенције		,053	3,842	,985	14,983
Број посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана	без посете	,274	Ref.		
	1-2 посете	,740	,578	,023	14,668
	3-5 посете	,458	,347	,021	5,691
	6-9 посете	,103	,078	,004	1,673
	10+посете	,146	,118	,007	2,098
Искуство раније стресне ситуације - трауматично искуство		,137	,369	,099	1,375
Когнитивно функционисање ПРЕ		,234	,978	,943	1,015
Социјално функционисање ПОСЛЕ		,990	1,000	,967	1,035
Слика тела ПОСЛЕ		,370	1,017	,980	1,055
Сексуално функционисање ПРЕ		,452	,989	,959	1,019
Сексуално функционисање ПОСЛЕ		,038	,954	,912	,997
Перцепција будућности ПОСЛЕ		,429	1,012	,983	1,041
Узнемиреност због губитка косе ПРЕ		,145	,976	,945	1,008

4. Одређивање повезаности квалитета живота и степена депресије код жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења

Наредне анализе односе се на утицај заједничког живота са партнером, образовањем, приходима и религиозношћу на депресивност и квалитет живота.

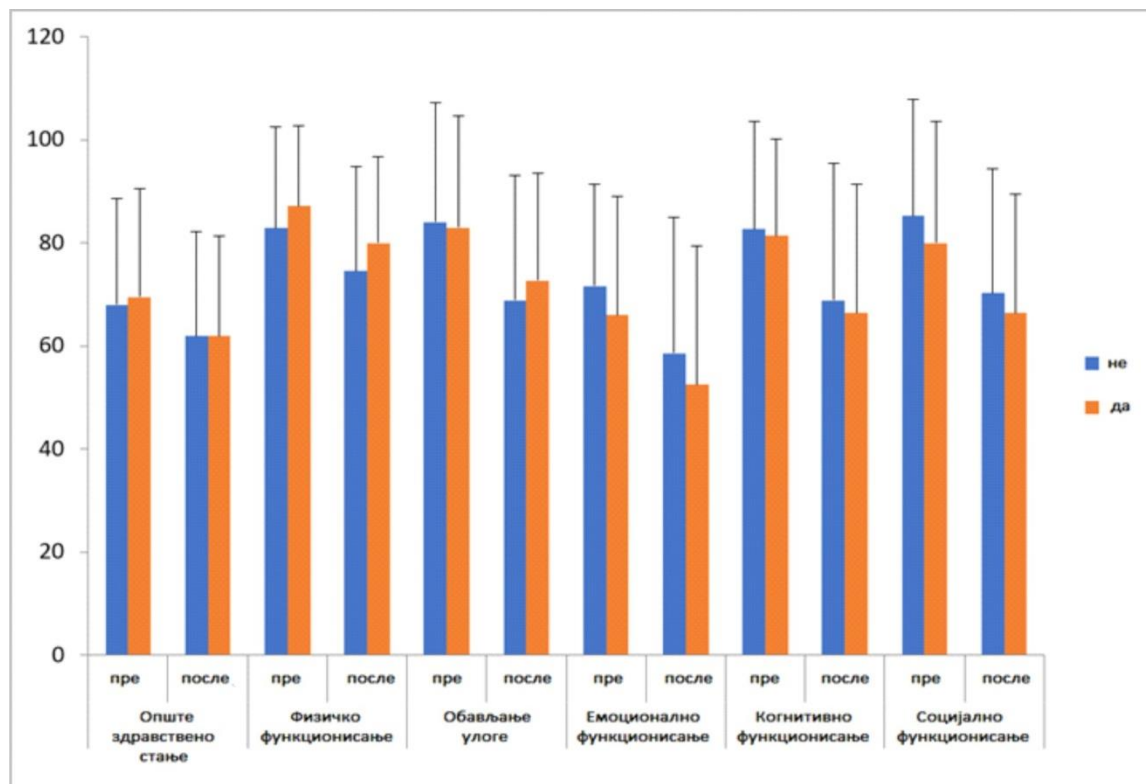
Дескриптивна и аналитичка статистика живота са партнером у односу на депресивност и квалитет живота приказана је у табели бр. 22.

Табела 22. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на живот са партнером

	Живот са партнером						р вредност
	не			да			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	8.49	7.70	8.00	8.03	7.05	7.00	0,853 ^c
<i>BDI</i> 2	13.74	10.32	14.00	14.60	10.17	15.00	0,479 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	-5.26	8.75	-5.50	-6.57	9.46	-6.00	0,360 ^a
Опште здравствено стање 1	67.98	20.64	66.67	69.50	20.96	66.67	0,639 ^a
Опште здравствено стање 2	61.91	20.24	66.67	61.92	19.29	66.67	0,997 ^a
р вредност		0,027 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	6.07	22.16	8.33	7.58	19.07	8.34	0,635 ^a
Физичко функционисање 1	82.86	19.64	90.00	87.13	15.55	93.33	0,266 ^c
Физичко функционисање 2	74.48	20.21	80.00	80.00	16.60	86.67	0,110 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	8.38	12.88	6.67	7.13	14.35	6.66	0,561 ^a
Обављање дужности 1	84.05	23.13	100.00	83.00	21.58	100.00	0,524 ^c
Обављање дужности 2	68.81	24.23	66.67	72.67	20.86	66.67	0,408 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	15.24	17.89	16.67	10.33	22.57	16.66	0,132 ^a
Емоционално функционисање 1	71.67	19.68	75.00	65.92	23.09	66.67	0,092 ^a
Емоционално функционисање 2	58.57	26.39	58.33	52.50	26.87	41.67	0,146 ^a
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	13.10	26.26	12.50	13.42	26.48	8.34	0,938 ^a
Когнитивно функционисање 1	82.62	20.94	83.33	81.33	18.84	83.33	0,412 ^c
Когнитивно функционисање 2	68.81	26.61	66.67	66.33	24.96	66.67	0,420 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	13.81	28.23	.00	15.00	26.11	16.67	0,778 ^a
Социјално функционисање 1	85.24	22.62	100.00	80.00	23.57	83.33	0,074 ^c
Социјално функционисање 2	70.24	24.06	66.67	66.33	23.09	66.67	0,156 ^c
р вредност		<0,001 ^b			<0,001 ^b		
Δ (1-2)	15.00	24.43	16.67	13.67	23.50	16.66	0,721 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

Из табеле бр. 22 се види да нема статистички значајних разлика између група по депресивности и квалитету живота. Једино, постоји значајна разлика у промени депресивности и димензијама квалитета живота у свакој од испитиваних група посебно.



Графикон 12. Квалитет живота у односу на живот са партнером

Униваријантна логистичка регресиона анализа са животом са партнером као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 23.

Табела 23. Униваријантна логистичка регресиона анализа са животом са партнером као зависном варијаблом

	р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI 1</i>	0,688	0,991 (0,951-1,034)
<i>BDI 2</i>	0,589	1,008 (0,978-1,039)
Опште здравствено стање 1	0,637	1,004 (0,989-1,018)
Опште здравствено стање 2	0,997	1,000 (0,985-1,016)
Физичко функционисање 1	0,119	1,014 (0,996-1,032)
Физичко функционисање 2	0,055	1,017 (1,000-1,034)
Обављање улога 1	0,761	0,998 (0,984-1,012)
Обављање улога 2	0,268	1,008 (0,994-1,022)
Емоционално функционисање 1	0,094	0,988 (0,973-1,002)
Емоционално функционисање 2	0,146	0,991 (0,980-1,003)
Когнитивно функционисање 1	0,674	0,997 (0,981-1,012)
Когнитивно функционисање 2	0,534	0,996 (0,984-1,008)
Социјално функционисање 1	0,151	0,990 (0,976-1,004)
Социјално функционисање 2	0,287	0,993 (0,980-1,006)

Из табеле бр. 23 се види да је једино физичка функција после хирушке интервенције на самој граници конвенционалног нивоа значајности.

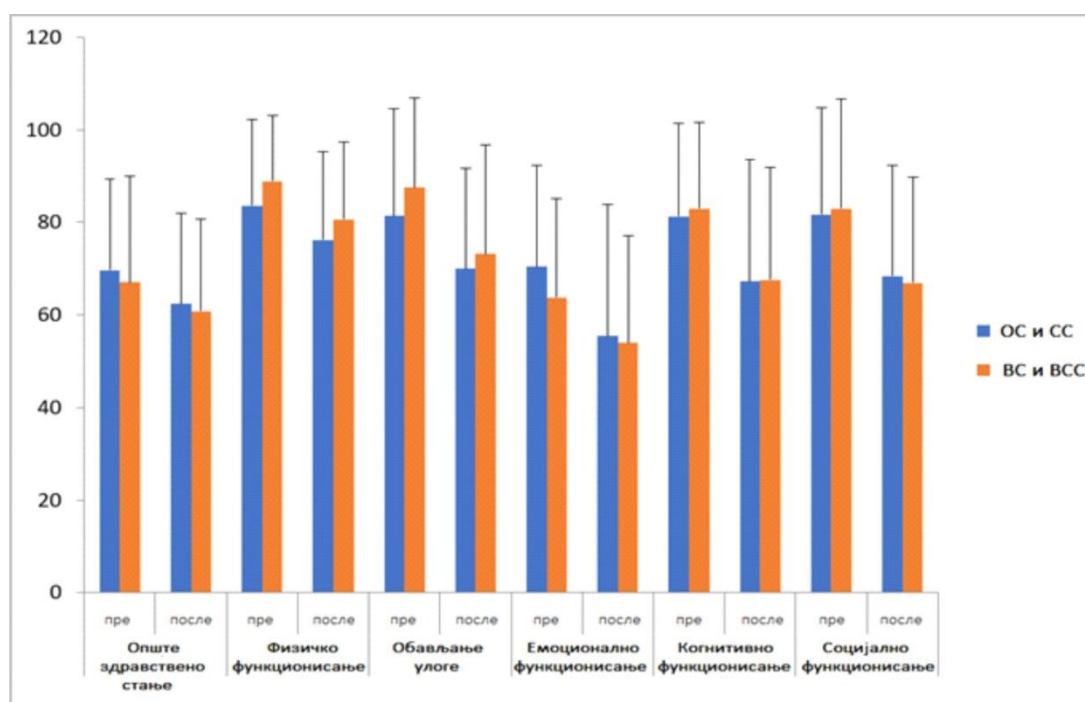
Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја образовања на квалитет живота и депресивност пре и након хирушке интервенције приказана је у табели бр. 24.

Табела 24. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на образовање

	Образовање						р вредност
	основно и средње образовање			више и високо образовање			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	8.57	7.60	7.50	7.50	6.68	7.00	0.416 ^c
<i>BDI</i> 2	14.33	10.57	15.00	14.07	9.52	15.00	0.883 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	-5.76	9.39	-5.50	-6.57	8.76	-7.00	0.591 ^a
Опште здравствено стање 1	69.74	19.72	66.67	67.11	22.89	66.67	0.441 ^a
Опште здравствено стање 2	62.43	19.59	66.67	60.86	19.84	66.67	0.627 ^a
р вредност		<0.001 ^b			0.015 ^b		
Δ (1-2)	7.31	21.01	8.34	6.25	19.09	8.33	0.751 ^a
Физичко функционисање 1	83.63	18.61	86.67	88.93	14.23	93.33	0.083 ^c
Физичко функционисање 2	76.26	19.00	83.34	80.71	16.61	86.67	0.156 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	7.37	14.26	6.67	8.21	12.71	6.67	0.707 ^a
Обављање дужности 1	81.43	23.23	91.66	87.50	19.40	100.00	0.103 ^c
Обављање дужности 2	70.03	21.75	66.67	73.21	23.50	75.00	0.284 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	11.40	20.12	16.66	14.29	22.34	16.66	0.399 ^a
Емоционално функционисање 1	70.47	21.87	75.00	63.84	21.40	66.67	0.063 ^a
Емоционално функционисање 2	55.48	28.44	50.00	54.02	23.19	50.00	0.720 ^a
р вредност		<0.001 ^b			0.008 ^b		
Δ (1-2)	14.99	26.10	8.34	9.82	26.64	8.34	0.230 ^a
Когнитивно функционисање 1	81.29	20.22	83.33	83.04	18.67	83.33	0.661 ^c
Когнитивно функционисање 2	67.25	26.32	66.67	67.56	24.29	66.67	0.995 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	14.04	26.85	16.66	15.48	27.31	16.67	0.744 ^a
Социјално функционисање 1	81.73	23.15	83.33	83.04	23.67	100.00	0.611 ^c
Социјално функционисање 2	68.42	23.92	66.67	66.96	22.81	66.67	0.717 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	13.30	24.00	16.66	16.07	23.56	16.67	0.478 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

На основу добијених резултата утврђено је да нема значајних разлика између образовних група по квалитету живота. Практично, групе имају сличне вредности у свакој димензији и пре и после хирушке интервенције. Само када је у питању физичко и емоционално функционисање након операције, разлика је близу конвенционалног нивоа значајности, али и те разлике нису квантитативно велике. Такође, нема разлике у промени вредности квалитета живота између испитиваних група. Једино, утврђена је статистички значајна промена квалитета живота у свакој од димензија за сваку групу посебно, односно квалитет живота се мењао, али слично у свакој испитиваној групи.



Графикон 13. Квалитет живота у односу на образовање

Униваријантна логистичка регресиона анализа са образовањем као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 25.

Табела 25. Униваријантна логистичка регресиона анализа са образовањем као зависном варијаблом

	Р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI 1</i>	0,370	0,979 (0,935-1,025)
<i>BDI 2</i>	0,875	0,997 (0,967-1,029)
Опште здравствено стање 1	0,439	0,994 (0,979-1,009)
Опште здравствено стање 2	0,625	0,996 (0,980-1,012)
Физичко функционисање 1	0,066	1,020 (0,999-1,042)
Физичко функционисање 2	0,138	1,014 (0,995-1,033)
Обављање улога 1	0,097	1,014 (0,998-1,030)
Обављање улога 2	0,381	1,007 (0,992-1,021)
Емоционално функционисање 1	0,066	0,986 (0,972-1,001)
Емоционално функционисање 2	0,737	0,998 (0,986-1,010)
Когнитивно функционисање 1	0,585	1,005 (0,988-1,021)
Когнитивно функционисање 2	0,941	1,000 (0,988-1,013)
Социјално функционисање 1	0,729	1,002 (0,989-1,017)
Социјално функционисање 2	0,703	0,997 (0,984-1,011)

Из табеле бр. 25 види се да су физичка функција пре хирушке интервенције и емоционална функција пре хирушке интервенције једина обележја посматрања које су близу конвенционалног нивоа значајности.

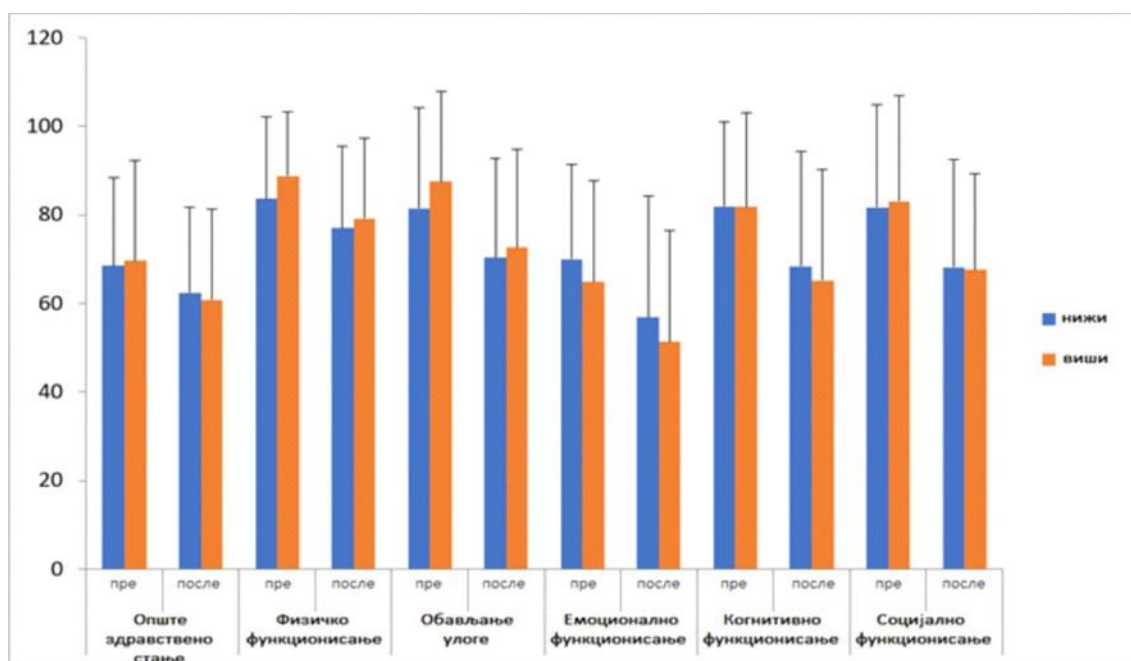
Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја прихода на квалитет живота и депресивност пре и после хирушке интервенције приказана је у табели бр. 26.

Табела 26. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на приход

	Приходи (у односу на просек)						р вредност
	нижи			виши			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI 1</i>	8.93	7.59	8.00	6.77	6.51	5.00	0.057 ^c
<i>BDI 2</i>	14.37	10.34	15.00	14.00	10.01	14.00	0.803 ^c
р вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	-5.44	9.54	-5.50	-7.23	8.31	-8.00	0.232 ^a
Опште здравствено стање 1	68.49	19.89	66.67	69.64	22.67	66.67	0.736 ^a
Опште здравствено стање 2	62.43	19.34	66.67	60.86	20.35	66.67	0.627 ^a
р вредност	0.004 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	6.07	22.15	8.33	8.78	16.08	8.34	0.365 ^a
Физичко функционисање 1	83.68	18.54	86.67	88.81	14.45	93.33	0.063 ^c
Физичко функционисање 2	77.02	18.48	83.34	79.17	18.07	86.67	0.349 ^c
р вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	6.67	15.21	6.67	9.64	9.92	6.67	0.128 ^a
Обављање дужности 1	81.43	22.80	83.33	87.50	20.41	100.00	0.057 ^c
Обављање дужности 2	70.32	22.48	66.67	72.62	22.12	66.67	0.491 ^c
р вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	11.11	22.02	16.66	14.88	18.17	16.67	0.269 ^a
Емоционално функционисање 1	69.96	21.34	66.67	64.88	22.74	66.67	0.156 ^a
Емоционално функционисање 2	56.80	27.42	50.00	51.34	25.22	41.67	0.212 ^a
р вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	13.16	27.06	8.34	13.54	24.95	12.50	0.929 ^a
Когнитивно функционисање 1	81.87	19.02	83.33	81.84	21.15	83.33	0.776 ^c
Когнитивно функционисање 2	68.42	25.89	66.67	65.18	25.08	66.67	0.399 ^c
р вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	13.45	26.78	16.66	16.67	27.34	16.67	0.466 ^a
Социјално функционисање 1	81.73	23.04	83.33	83.04	23.89	100.00	0.551 ^c
Социјално функционисање 2	68.13	24.45	66.67	67.56	21.65	66.67	0.924 ^c
р вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	13.60	24.65	16.66	15.48	22.22	16.67	0.630 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

На основу добијених резултата утврђено је да нема статистички значајних разлика између група по вредностима квалитета живота, ни пре, ни после хирушке интервенције. Једино, разлика је близу конвенционалног нивоа значајности код депресивности и физичке функције пре хирушке интервенције. Такође, статистичком анализом утврђено је да нема значајне разлике између испитиваних група по промени димензија квалитета живота. Једино, утврђено је да се квалитет живота значајно мењао у оквиру сваке групе посебно.



Графикон 14. Квалитет живота у односу на приход

Униваријантна логистичка регресиона анализа са приходима као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 27.

Табела 27. Униваријантна логистичка регресиона анализа са приходима као зависном варијаблом

	р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI</i> 1	0,073	0,956 (0,910-1,004)
<i>BDI</i> 2	0,824	0,996 (0,966-1,028)
Опште здравствено стање 1	0,734	1,003 (0,987-1,018)
Опште здравствено стање 2	0,625	0,996 (0,980-1,012)
Физичко функционисање 1	0,076	1,019 (0,998-1,041)
Физичко функционисање 2	0,472	1,007 (0,989-1,025)
Обављање улога 1	0,097	1,014 (0,998-1,030)
Обављање улога 2	0,527	1,005 (0,990-1,019)
Емоционално функционисање 1	0,157	0,990 (0,975-1,004)
Емоционално функционисање 2	0,212	0,992 (0,980-1,004)
Когнитивно функционисање 1	0,993	1,000 (0,984-1,016)
Когнитивно функционисање 2	0,437	0,995 (0,983-1,008)
Социјално функционисање 1	0,729	1,002 (0,989-1,017)
Социјално функционисање 2	0,882	0,999 (0,985-1,013)

Из табеле бр. 27 види се да су *BDI* и физичка функција пре хирушке интервенције обележја посматрања која су близу конвенционалног нивоа значајности.

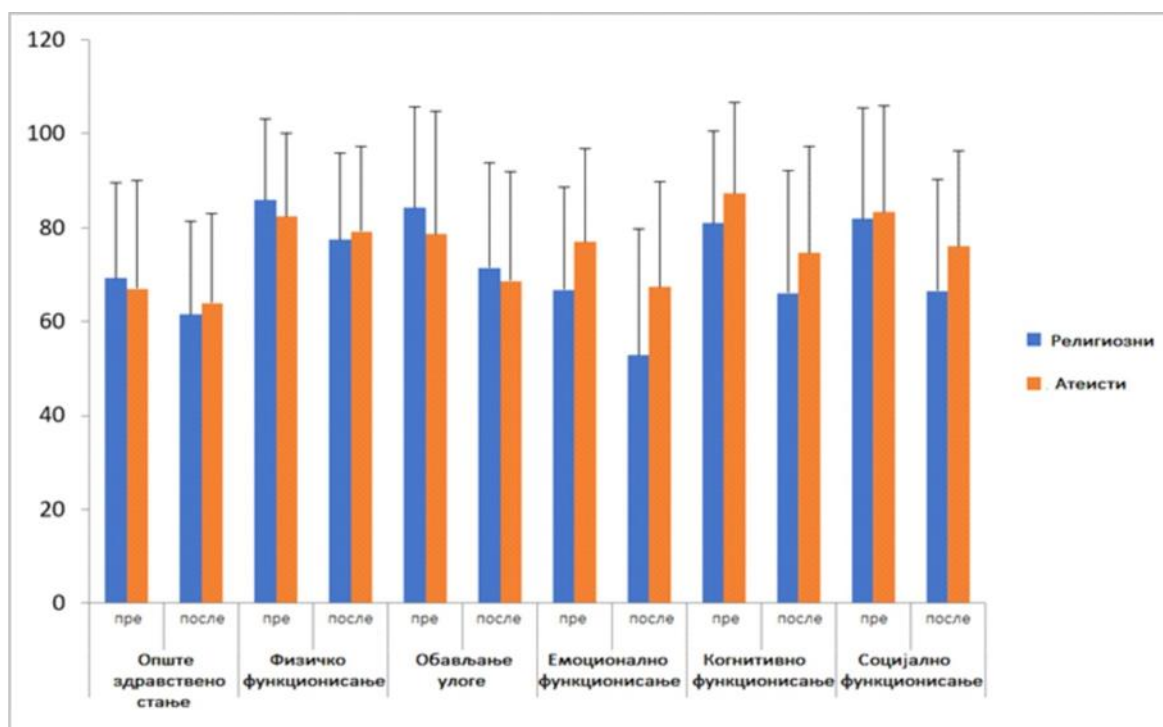
Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја религиозности на квалитет живота и депресивност пре и после хирушке интервенције је приказана у табели бр. 28.

Табела 28. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на религиозност

	Религиозност						P вредност
	религиозни			атеисти			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	8.31	7.23	7.00	7.68	7.85	4.00	0.493 ^c
<i>BDI</i> 2	14.92	10.07	16.00	10.32	10.34	8.00	0.022 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.218 ^b		
Δ (1-2)	-6.61	9.09	-7.00	-2.64	9.09	-1.00	0.232 ^a
Опште здравствено стање 1	69.20	20.42	66.67	67.00	23.13	66.67	0.736 ^a
Опште здравствено стање 2	61.55	19.77	66.67	64.00	19.05	66.67	0.627 ^a
р вредност		<0.001 ^b			0.714 ^b		
Δ (1-2)	7.64	19.87	8.33	3.00	22.93	8.33	0.365 ^a
Физичко функционисање 1	85.88	17.38	93.33	82.40	17.73	86.67	0.309 ^c
Физичко функционисање 2	77.47	18.41	86.67	79.20	18.09	80.00	0.648 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.127 ^b		
Δ (1-2)	8.41	13.81	6.67	3.20	12.64	.00	0.185 ^a
Обављање дужности 1	84.25	21.41	100.00	78.67	26.14	83.33	0.362 ^c
Обављање дужности 2	71.49	22.21	66.67	68.67	23.23	66.67	0.460 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.024 ^b		
Δ (1-2)	12.76	20.79	16.66	10.00	21.52	16.66	0.269 ^a
Емоционално функционисање 1	66.78	21.92	66.67	77.00	19.88	75.00	0.032 ^c
Емоционално функционисање 2	52.87	26.92	50.00	67.33	22.56	66.67	0.015 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.090 ^b		
Δ (1-2)	13.91	26.34	16.66	9.67	26.43	8.33	0.929 ^a
Когнитивно функционисање 1	80.92	19.64	83.33	87.33	19.41	100.00	0.065 ^c
Когнитивно функционисање 2	66.09	25.94	66.67	74.67	22.63	66.67	0.120 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.033 ^b		
Δ (1-2)	14.83	26.80	16.66	12.67	28.17	.00	0.466 ^a
Социјално функционисање 1	81.95	23.45	83.33	83.33	22.57	100.00	0.770 ^c
Социјално функционисање 2	66.55	23.77	66.67	76.00	20.46	66.67	0.069 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.308 ^b		
Δ (1-2)	15.40	22.49	16.67	7.33	30.08	.00	0.630 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

На основу добијених резултата утврђено је да постоји значајна статистичка разлика између испитиваних група по *BDI* и емоционалној функцији после хирушке интервенције, а близу конвенционалног нивоа значајности је когнитивна и социјална функција после хирушке интервенције. Статистичком анализом је утврђено да нема значајних разлика између група по промени квалитета живота (свака димензија посебно). Али, интересантно је да су разлике пре-после у свакој димензији посебно значајне у групи религиозних, док су у групи атеиста значајне само када је у питању обављање дужности и когниција, а близу ковенционалног нивоа код емоционалног функционисања.



Графикон 15. Квалитет живота у односу на религиозност

Даља анализа обухватила је разлике између пацијената који су се изјаснили као религиозни и пацијената који су се изјаснили као атеисти. Статистичком анализом је утврђено да нема значајних разлика између ове две групе по социодемографским и клиничким карактеристикама, тако да је даље моделовање обухватило само параметре квалитета живота и нивоа депресивности (једини статистички значајни у униваријантној анализи).

Резултати регресионе анализе су приказани у табели бр. 29.

Табела 29. Мултиваријабилна логистичка регресиона анализа са религиозношћу као зависном варијаблом

	р вредност	OR	95% IP за OR	
<i>BDI 2</i>	,591	,983	,924	1,046
Емоционално функционисање 1	,181	1,017	,992	1,043
Емоционално функционисање 2	,374	1,011	,987	1,037

Из резултата се види да ниједан од предиктора није значајан у мултиваријабилној анализи.

Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја мишљења „ да ли би учествовао/ла у раду Саветовалишта за карцином дојке“ на квалитет живота и депресивност пре и након интервенције, приказана је у табели бр. 30.

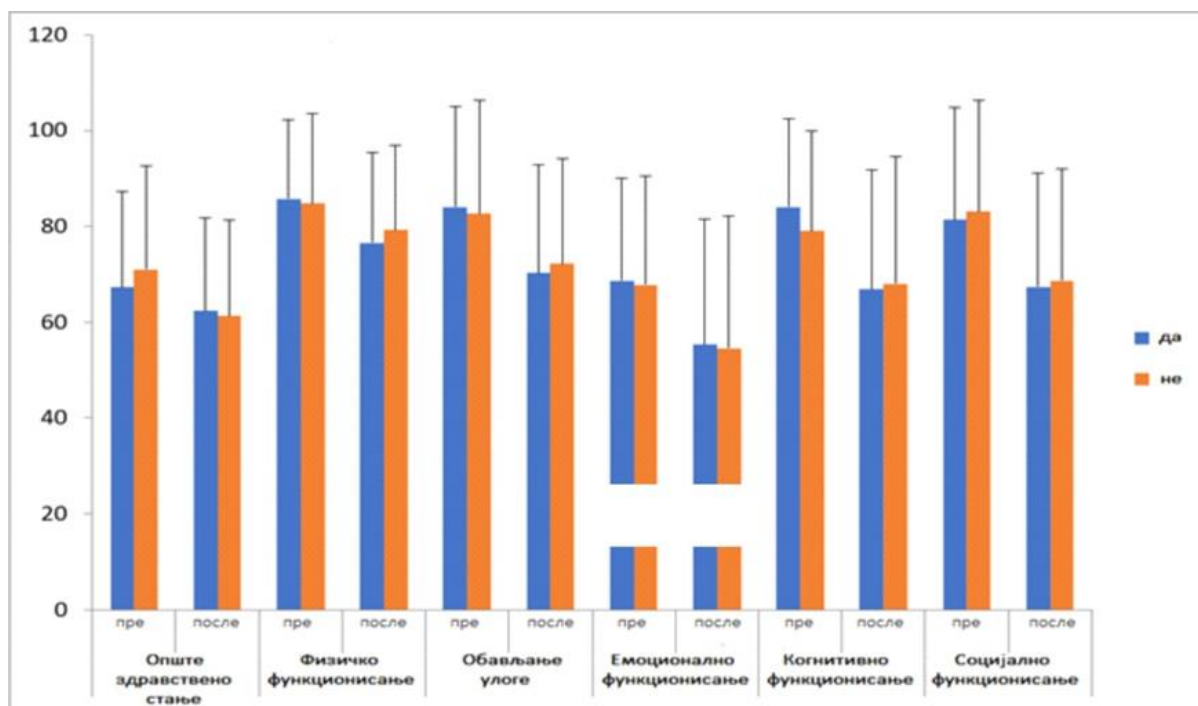
5. Утврђивање потреба за психосоцијалном подршком код жена са карциномом дојке

Табела 30. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на мишљење „да ли би учествовао/ла у раду Саветовалишта за карцином дојке“

	Да ли би учествовали у раду Саветовалишта за карцином дојке						р вредност
	да			не			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI 1</i>	7.26	6.47	6.00	9.49	8.16	8.00	0,072 ^c
<i>BDI 2</i>	14.12	10.04	14.00	14.41	10.49	16.00	0,814 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	-6.87	9.04	-7.00	-4.92	9.29	-5.00	0,171 ^a
Опште здравствено стање 1	67.27	20.03	66.67	71.01	21.70	66.67	0,247 ^a
Опште здравствено стање 2	62.37	19.44	66.67	61.30	20.00	58.33	0,726 ^a
р вредност		0.025 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	4.90	19.08	8.33	9.70	21.74	16.67	0,128 ^a
Физичко функционисање 1	85.77	16.46	93.33	84.84	18.73	93.33	0,731 ^c
Физичко функционисање 2	76.56	18.86	80.00	79.27	17.59	86.67	0,406 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	9.21	12.75	6.67	5.57	14.78	6.66	0,087 ^a
Обављање дужности 1	84.02	21.10	100.00	82.65	23.64	100.00	0,691 ^a
Обављање дужности 2	70.27	22.60	66.67	72.15	22.06	66.67	0,696 ^a
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	13.75	18.00	16.66	10.50	24.14	16.66	0,337 ^a
Емоционално функционисање 1	68.64	21.37	66.67	67.81	22.67	66.67	0,994 ^c
Емоционално функционисање 2	55.33	26.28	50.00	54.57	27.57	50.00	0,949 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	13.32	25.62	8.34	13.24	27.39	8.33	0,985 ^a
Когнитивно функционисање 1	84.02	18.46	83.33	79.00	20.98	83.33	0,108 ^c
Когнитивно функционисање 2	66.84	24.94	66.67	68.04	26.61	66.67	0,675 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	17.18	24.94	16.67	10.96	29.16	16.66	0,136 ^a
Социјално функционисање 1	81.44	23.31	83.33	83.11	23.32	100.00	0,617 ^c
Социјално функционисање 2	67.35	23.80	66.67	68.72	23.23	66.67	0,662 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	14.09	22.48	16.66	14.38	25.66	16.67	0,937 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

На основу добијених резултата утврђено је да постоји значајна разлика у промени испитиваних параметара у свакој испитиваној групи посебно. Међугрупним поређењем није нађена статистичка значајност у било ком од испитиваних параметара.



Графикон 16. Квалитет живота у односу на мишљење „ да ли би учествовао/ла у раду Саветовалишта за карцином дојке“

Униваријантна логистичка регресиона анализа са учешћем у раду саветовалишта као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 31.

Табела 31. Униваријантна логистичка регресиона анализа са учешћем у раду саветовалишта као зависном варијаблом

	р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI 1</i>	0,052	0,958 (0,918-1,000)
<i>BDI 2</i>	0,855	0,997 (0,968-1,027)
Опште здравствено стање 1	0,246	0,991 (0,977-1,006)
Опште здравствено стање 2	0,724	1,003 (0,987-1,019)
Физичко функционисање 1	0,729	1,003 (0,986-1,021)
Физичко функционисање 2	0,340	0,992 (0,975-1,009)
Обављање улога 1	0,689	1,003 (0,989-1,017)
Обављање улога 2	0,587	0,996 (0,983-1,010)
Емоционално функционисање 1	0,805	1,002 (0,988-1,016)
Емоционално функционисање 2	0,854	1,001 (0,990-1,013)
Когнитивно функционисање 1	0,102	1,013 (0,997-1,029)
Когнитивно функционисање 2	0,762	0,998 (0,986-1,010)
Социјално функционисање 1	0,644	0,997 (0,984-1,010)
Социјално функционисање 2	0,707	0,998 (0,985-1,011)

Из табеле бр. 31 се види да је *BDI* пре хирушке интервенције једина варијабла која је на граници статистичке значајности.

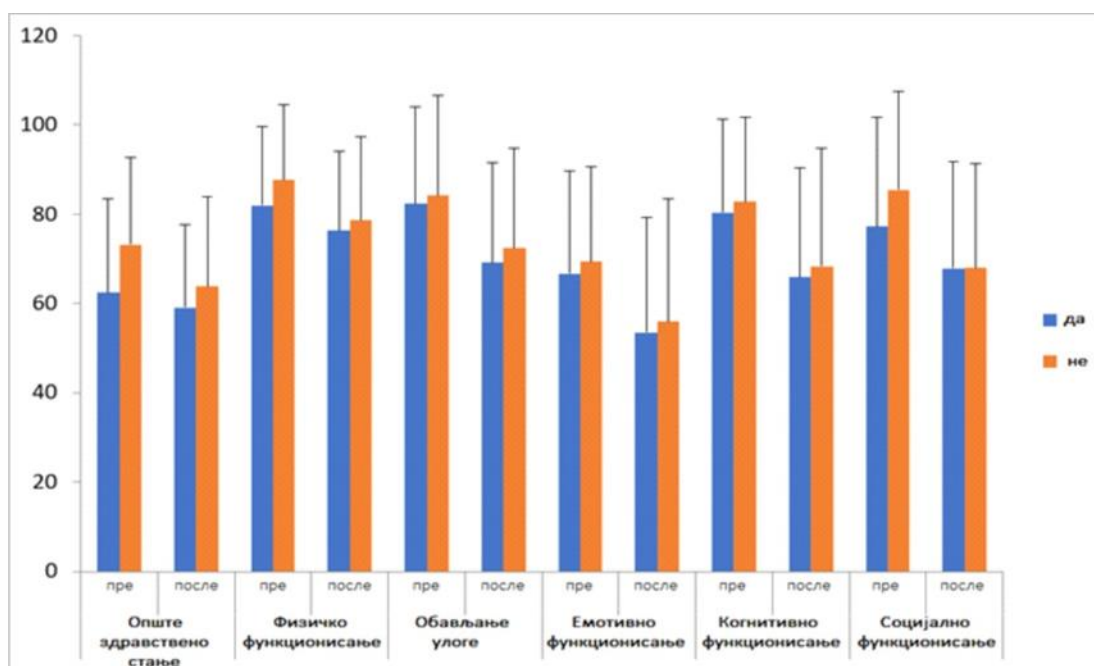
Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја мишљења да ли би стручно лице требало да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке на квалитет живота и депресивност пре и после операције, приказана је у табели бр. 32.

Табела 32. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на мишљење да ли би стручно лице требало да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке

	Стручно лице треба да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке						P вредност
	да			Не			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	9.10	7.21	8.00	7.63	7.35	6.50	0,093 ^c
<i>BDI</i> 2	14.66	9.07	15.00	13.97	10.94	14.50	0,479 ^c
p вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	-5.56	9.87	-6.00	-6.34	8.71	-6.50	0,586 ^a
Опште здравствено стање 1	62.38	21.14	66.67	73.20	19.47	75.00	0,001 ^a
Опште здравствено стање 2	59.07	18.54	66.67	63.81	20.19	66.67	0,123 ^a
p вредност	0.226 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	3.31	21.56	.00	9.40	19.22	16.66	0,056 ^a
Физичко функционисање 1	81.96	17.77	86.67	87.65	16.90	93.33	0,012 ^c
Физичко функционисање 2	76.27	17.90	80.00	78.69	18.62	86.67	0,251 ^c
p вредност	0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	5.69	16.18	6.67	8.95	11.74	6.67	0,129 ^a
Обављање дужности 1	82.35	21.72	83.33	84.15	22.54	100.00	0,606 ^a
Обављање дужности 2	69.12	22.35	66.67	72.39	22.31	66.67	0,351 ^a
p вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	13.24	23.67	16.66	11.76	18.85	16.66	0,654 ^a
Емоционално функционисање 1	66.67	22.95	66.67	69.36	21.18	75.00	0,297 ^c
Емоционално функционисање 2	53.55	25.61	45.84	55.96	27.59	50.00	0,423 ^c
p вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	13.11	27.14	12.50	13.40	25.88	8.34	0,945 ^a
Когнитивно функционисање 1	80.39	20.95	83.33	82.84	18.83	83.33	0,531 ^c
Когнитивно функционисање 2	65.93	24.34	66.67	68.30	26.48	66.67	0,520 ^c
p вредност	<0.001 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	14.46	29.21	16.66	14.54	25.44	16.66	0,985 ^a
Социјално функционисање 1	77.21	24.42	83.33	85.46	21.96	100.00	0,007 ^c
Социјално функционисање 2	67.89	23.97	66.67	67.97	23.30	66.67	0,955 ^c
p вредност	0.007 ^b			<0.001 ^b			
Δ (1-2)	9.31	24.50	16.66	17.48	22.90	16.67	0,028 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U

На основу добијених резултата утврђено је да постоји значајна разлика у промени испитиваних параметара у свакој испитиваној групи посебно. Међугрупним поређењима утврђено је да постоје значајне разлике у општем здравственом стању, физичкој и социјалној функцији пре хирушке интервенције. Такође, постоји разлика између група по промени социјалне функције и општег здравственог стања (на самој граници конвенционалног нивоа значајности).



Графикон 17. Квалитет живота у односу на мишљење да ли би стручно лице требало да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке

Униваријантна логистичка регресиона анализа са стручним лицем које треба да разговара са члановима породице о подршци као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 33.

Табела 33. Униваријантна логистичка регресиона анализа са стручним лицем које треба да разговара са члановима породице о подршци као зависном варијаблом

	р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI</i> 1	0,199	1,028 (0,986-1,072)
<i>BDI</i> 2	0,665	1,007 (0,977-1,037)
Опште здравствено стање 1	0,001	0,974 (0,958-0,990)
Опште здравствено стање 2	0,124	0,987 (0,972-1,003)
Физичко функционисање 1	0,041	0,981 (0,964-0,999)
Физичко функционисање 2	0,399	0,993 (0,976-1,010)
Обављање улога 1	0,604	0,996 (0,983-1,010)
Обављање улога 2	0,349	0,993 (0,980-1,007)
Емоционално функционисање 1	0,431	0,994 (0,981-1,008)
Емоционално функционисање 2	0,564	0,997 (0,985-1,008)
Когнитивно функционисање 1	0,426	0,994 (0,978-1,009)
Когнитивно функционисање 2	0,554	0,996 (0,984-1,008)
Социјално функционисање 1	0,026	0,985 (0,972-0,998)
Социјално функционисање 2	0,982	1,000 (0,987-1,013)

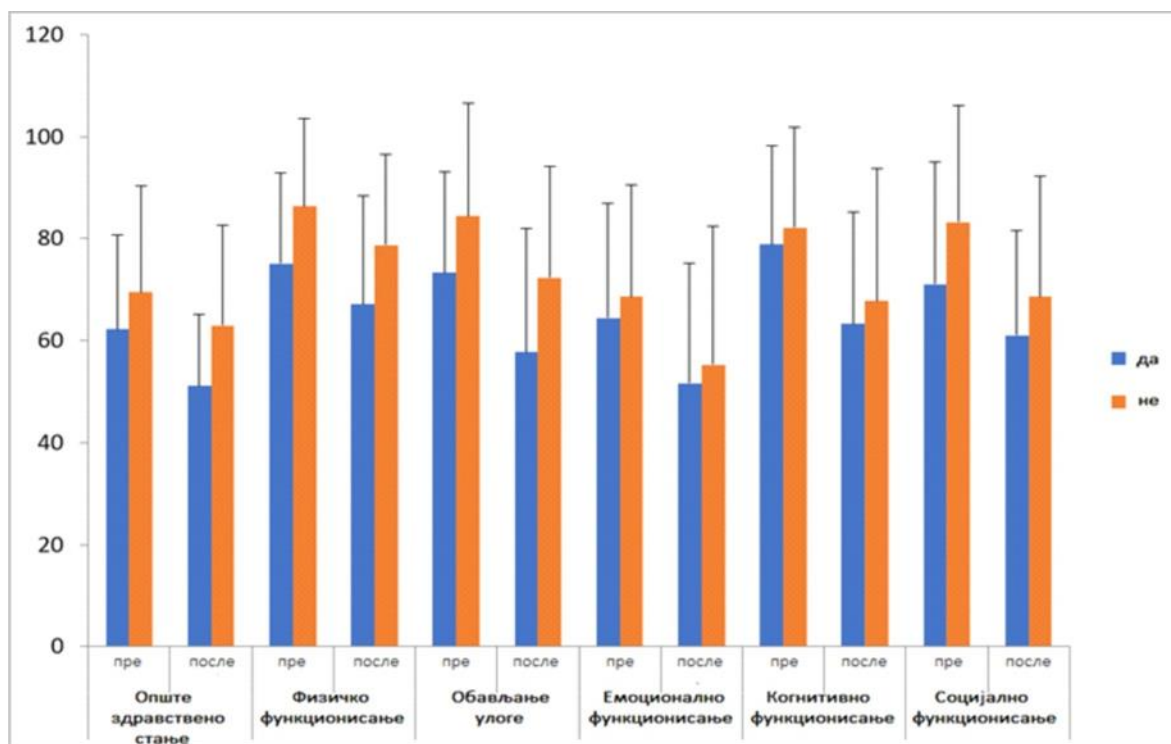
Из табеле бр. 33 се види да су варијабле *GHS1*, *PFI* и *SFI* статистички значајно повезане са мишљењем о стручном лицу које треба да разговара са члановима породице о подршци.

Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја да ли је стручно лице упутило чланове породице у саветовалиште или институције на квалитет живота и депресивност пре и након хирушке интервенције, приказана је у табели бр. 34.

Табела 34. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на податак да ли је стручно лице упутило чланове породице у саветовалиште или институције

	Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалиште или институције						р вредност
	да			не			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	8.87	5.18	9.00	8.15	7.49	7.00	0,267 ^c
<i>BDI</i> 2	18.00	8.24	21.00	13.88	10.33	15.00	0,078 ^c
р вредност		0.002 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	-9.13	6.81	-12.00	-5.73	9.33	-5.00	0,170 ^a
Опште здравствено стање 1	62.22	18.60	66.67	69.52	20.92	66.67	0,195 ^a
Опште здравствено стање 2	51.11	14.04	50.00	62.96	19.81	66.67	0,025 ^a
р вредност		0.016 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	11.11	15.00	8.33	6.56	20.78	8.33	0,410 ^a
Физичко функционисање 1	75.11	17.90	80.00	86.37	17.11	93.33	0,004 ^c
Физичко функционисање 2	67.11	21.30	73.33	78.75	17.75	86.67	0,024 ^c
р вредност		0.013 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	8.00	10.14	6.67	7.61	14.06	6.67	0,917 ^a
Обављање дужности 1	73.33	19.72	66.67	84.41	22.20	100.00	0,013 ^c
Обављање дужности 2	57.78	24.29	66.67	72.37	21.77	66.67	0,025 ^c
р вредност		0.007 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	15.56	14.73	16.66	12.04	21.36	16.66	0,535 ^a
Емоционално функционисање 1	64.44	22.60	66.67	68.66	21.84	66.67	0,483 ^c
Емоционално функционисање 2	51.67	23.61	41.67	55.32	27.09	50.00	0,591 ^c
р вредност		0.154 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	12.78	28.67	16.66	13.33	26.17	8.34	0,938 ^a
Когнитивно функционисање 1	78.89	19.38	83.33	82.15	19.75	83.33	0,432 ^c
Когнитивно функционисање 2	63.33	22.00	66.67	67.74	25.95	66.67	0,495 ^c
р вредност		0.108 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	15.55	29.19	16.66	14.41	26.80	16.66	0,875 ^a
Социјално функционисање 1	71.11	23.96	83.33	83.23	22.99	100.00	0,023 ^c
Социјално функционисање 2	61.11	20.58	66.67	68.60	23.72	66.67	0,186 ^c
р вредност		0.232 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	10.00	24.24	.00	14.62	23.82	16.67	0,474 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U



Графикон 18. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на податак да ли је стручно лице упутило чланове породице у саветовалиште или институције

Универијантна логистичка регресиона анализа са стручним лицем које је упутило чланове породице у саветовалиште или институције као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 35.

Табела 35. Униваријантна логистичка регресиона анализа са стручним лицем које је упутило чланове породице у саветовалиште или институције као зависном варијаблом

	р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI 1</i>	0,718	1,013 (0,945-1,086)
<i>BDI 2</i>	0,140	1,040 (0,987-1,095)
Опште здравствено стање 1	0,197	0,984 (0,959-1,009)
Опште здравствено стање 2	0,030	0,966 (0,936-0,997)
Физичко функционисање 1	0,023	0,972 (0,948-0,996)
Физичко функционисање 2	0,023	0,970 (0,945-0,996)
Обављање улога 1	0,072	0,981 (0,961-1,002)
Обављање улога 2	0,019	0,973 (0,951-0,996)
Емоционално функционисање 1	0,476	0,992 (0,969-1,015)
Емоционално функционисање 2	0,613	0,995 (0,975-1,015)
Когнитивно функционисање 1	0,540	0,992 (0,967-1,018)
Когнитивно функционисање 2	0,524	0,993 (0,973-1,014)
Социјално функционисање 1	0,061	0,982 (0,963-1,001)
Социјално функционисање 2	0,240	0,987 (0,966-1,009)

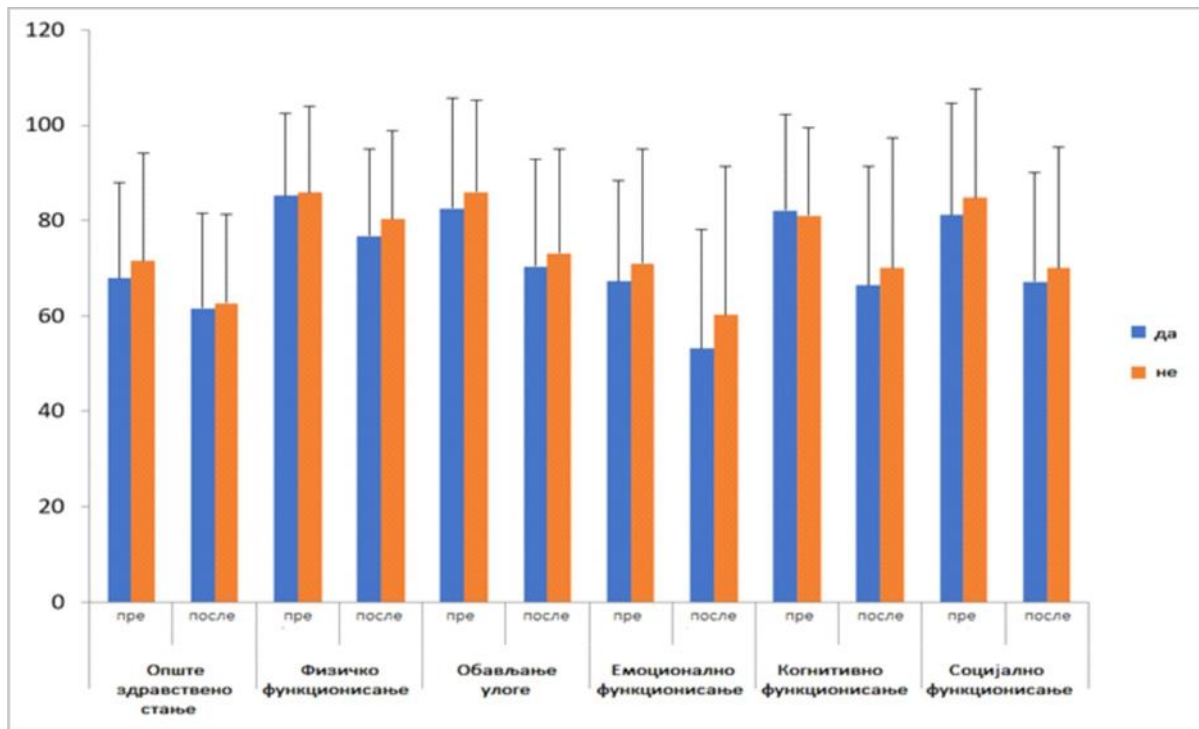
Из табеле бр. 35 се види да су варијабле *GHS2*, *PF1*, *PF2* и *RF2* статистички значајно повезане са мишљењем о стручном лицу које је упутило чланове породице у саветовалиште или институције. Варијабле *RF1* и *SF1* су близу конвенционалног нивоа значајности.

Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја мишљења да је неопходно постојање Саветовалишта за исхрану на квалитет живота и депресивност пре и после хирушке интервенције, приказана је у табели бр. 36.

Табела 36. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на мишљење о неопходности постојања Саветовалишта за исхрану

	Неопходност постојања Саветовалишта за исхрану						р вредност
	да			не			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	8.09	6.68	7.00	8.59	8.95	7.00	0,724 ^c
<i>BDI</i> 2	14.75	10.06	15.00	12.80	10.61	10.00	0,288 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.008 ^b		
Δ (1-2)	-6.67	8.79	-7.00	-4.20	10.06	-2.50	0,126 ^a
Опште здравствено стање 1	67.92	20.14	66.67	71.59	22.54	66.67	0,315 ^a
Опште здравствено стање 2	61.64	20.00	66.67	62.69	18.72	66.67	0,761 ^a
р вредност		0.001 ^b			0.006 ^b		
Δ (1-2)	6.28	19.08	8.33	8.90	23.73	16.67	0,464 ^a
Физичко функционисање 1	85.19	17.26	93.33	85.91	18.09	93.33	0,803 ^c
Физичко функционисање 2	76.83	18.20	86.67	80.30	18.63	86.67	0,181 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.010 ^b		
Δ (1-2)	8.36	12.93	6.67	5.61	15.81	6.66	0,253 ^a
Обављање дужности 1	82.54	23.08	100.00	85.99	19.34	100.00	0,510 ^c
Обављање дужности 2	70.37	22.50	66.67	73.11	21.93	66.67	0,501 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	12.17	20.16	16.66	12.88	22.98	16.67	0,847 ^a
Емоционално функционисање 1	67.33	21.10	66.67	71.02	24.01	75.00	0,139 ^c
Емоционално функционисање 2	53.17	24.92	50.00	60.23	31.17	66.67	0,114 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.027 ^b		
Δ (1-2)	14.15	23.97	16.66	10.80	32.28	8.33	0,468 ^a
Когнитивно функционисање 1	82.14	20.13	83.33	81.06	18.53	83.33	0,559 ^c
Когнитивно функционисање 2	66.40	25.03	66.67	70.08	27.28	66.67	0,329 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.014 ^b		
Δ (1-2)	15.74	26.44	16.66	10.98	28.29	.00	0,315 ^a
Социјално функционисање 1	81.22	23.47	83.33	84.85	22.68	100.00	0,282 ^c
Социјално функционисање 2	67.20	22.89	66.67	70.08	25.31	66.67	0,349 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.001 ^b		
Δ (1-2)	14.02	23.61	16.66	14.77	24.70	16.67	0,857 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U



Графикон 19. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на мишљење о неопходности постојања Саветовалишта за исхрану

Униваријантна логистичка регресиона анализа са мишљењем да је неопходно постојање саветовалишта за исхрану као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 37.

Табела 37. Униваријантна логистичка регресиона анализа са мишљењем да је неопходно постојање саветовалишта за исхрану као зависном варијаблом

	р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI 1</i>	0,693	0,991 (0,946-1,038)
<i>BDI 2</i>	0,273	1,019 (0,985-1,055)
Опште здравствено стање 1	0,313	0,991 (0,975-1,008)
Опште здравствено стање 2	0,760	0,997 (0,980-1,015)
Физичко функционисање 1	0,812	0,998 (0,978-1,018)
Физичко функционисање 2	0,279	0,989 (0,970-1,009)
Обављање улога 1	0,375	0,993 (0,976-1,009)
Обављање улога 2	0,483	0,994 (0,979-1,010)
Емоционално функционисање 1	0,335	0,992 (0,976-1,008)
Емоционално функционисање 2	0,133	0,990 (0,977-1,003)
Когнитивно функционисање 1	0,753	1,003 (0,986-1,020)
Когнитивно функционисање 2	0,412	0,994 (0,981-1,008)
Социјално функционисање 1	0,373	0,993 (0,977-1,009)
Социјално функционисање 2	0,484	0,995 (0,980-1,010)

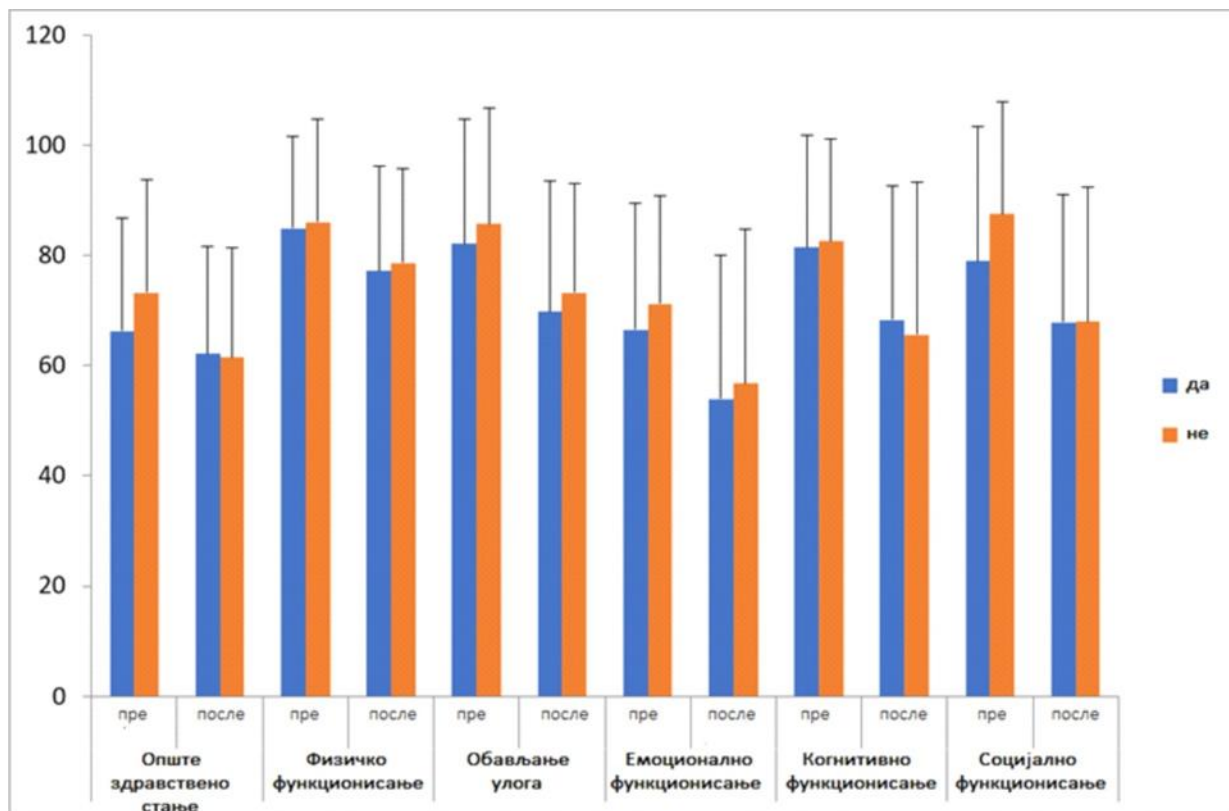
Из табеле бр. 37 се види да нема статистичке значајности у анализи повезаности између зависне варијабле и независних.

Дескриптивна и аналитичка статистика утицаја мишљења да је неопходно постојање стручне помоћи телефоном током 24 часа на квалитет живота и депресивност пре и после хирушке интервенције, приказана је у табели бр. 38.

Табела 38. Квалитет живота пре и после хирушке интервенције у односу на мишљење о неопходности постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа

	Неопходност постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа						р вредност
	да			не			
	A.S.	SD	Median	A.S.	SD	Median	
<i>BDI</i> 1	7.65	6.79	7.00	9.17	8.07	8.00	0,272 ^c
<i>BDI</i> 2	14.32	9.58	15.00	14.13	11.28	13.00	0,775 ^c
р вредност		<0.001 ^b			0.001 ^b		
Δ (1-2)	-6.66	8.25	-6.00	-4.95	10.54	-6.00	0,272 ^a
Опште здравствено стање 1	66.28	20.55	66.67	73.28	20.58	66.67	0,033 ^a
Опште здравствено стање 2	62.15	19.50	66.67	61.51	19.99	58.33	0,837 ^a
р вредност		0.043 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	4.13	18.44	8.33	11.77	22.58	16.67	0,018 ^a
Физичко функционисање 1	84.98	16.64	86.67	86.03	18.81	93.33	0,472 ^c
Физичко функционисање 2	77.20	18.99	86.67	78.62	17.23	86.67	0,834 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	7.79	12.74	6.67	7.41	15.39	6.66	0,862 ^a
Обављање дужности 1	82.09	22.74	100.00	85.71	21.14	100.00	0,270 ^c
Обављање дужности 2	69.78	23.70	66.67	73.28	19.75	66.67	0,463 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	12.31	21.52	16.66	12.43	19.85	16.66	0,969 ^a
Емоционално функционисање 1	66.51	23.04	66.67	71.30	19.56	75.00	0,078 ^c
Емоционално функционисање 2	53.97	26.06	50.00	56.75	28.04	50.00	0,503 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	12.54	25.37	8.34	14.55	28.00	16.66	0,632 ^a
Когнитивно функционисање 1	81.46	20.39	83.33	82.54	18.56	83.33	0,913 ^c
Когнитивно функционисање 2	68.38	24.33	66.67	65.61	27.74	66.67	0,585 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	13.08	26.90	16.66	16.93	27.02	16.66	0,370 ^a
Социјално функционисање 1	78.97	24.37	83.33	87.57	20.30	100.00	0,011 ^c
Социјално функционисање 2	67.91	23.09	66.67	67.99	24.37	66.67	0,822 ^c
р вредност		<0.001 ^b			<0.001 ^b		
Δ (1-2)	11.06	22.77	16.66	19.58	24.78	16.67	0,024 ^a

^at тест за независне узорке ^bWilcoxon Signed Ranks test ^cMann-Whitney U



Графикон 20. Квалитет живота у односу на мишљење о неопходности постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа

Униваријантна логистичка регресиона анализа са мишљењем да је неопходно постојање стручне помоћи телефоном као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом, приказана је у табели бр. 39.

Табела 39. Униваријантна логистичка регресиона анализа са мишљењем о неопходности постојања телефонске помоћи као зависном варијаблом

	Р вредност	OR (95% IP)
<i>BDI 1</i>	0,192	0,972 (0,932-1,014)
<i>BDI 2</i>	0,906	1,002 (0,972-1,033)
Опште здравствено стање 1	0,035	0,983 (0,968-0,999)
Опште здравствено стање 2	0,836	1,002 (0,986-1,018)
Физичко функционисање 1	0,705	0,996 (0,979-1,015)
Физичко функционисање 2	0,623	0,996 (0,979-1,013)
Обављање улога 1	0,304	0,992 (0,978-1,007)
Обављање улога 2	0,323	0,993 (0,979-1,007)
Емоционално функционисање 1	0,170	0,990 (0,975-1,004)
Емоционално функционисање 2	0,513	0,996 (0,985-1,008)
Когнитивно функционисање 1	0,730	0,997 (0,981-1,013)
Когнитивно функционисање 2	0,495	1,004 (0,992-1,017)
Социјално функционисање 1	0,023	0,982 (0,967-0,997)
Социјално функционисање 2	0,984	1,000 (0,987-1,013)

Статистички значајна повезаност између мишљења да је неопходно постојање телефонске стручне помоћи је са *GHSI* и *SF1*.

Следећа анализа представља корелацију броја посета рођака или пријатеља и квалитета живота пре хируршке интервенције. У табели бр. 40 приказани су резултати Спирманове корелационе анализе.

Табела 40. Квалитет живота пре интервенције у односу на број посета рођака или пријатеља

	Rho	р вредност
<i>BDI</i>	-.019	.804
Опште здравствено стање	.117	.130
Физичко функционисање	.063	.412
Обављање дужности	.007	.929
Емоционално функционисање	-.101	.190
Когнитивно функционисање	-.022	.772
Социјално функционисање	-.035	.650
Малаксалост	.041	.598
Мучнина и повраћање	.011	.885
Бол	.099	.201
Диспнеја	-.014	.851
Несаница	.121	.117
Губитак апетита	.175	.022
Опстипација	.022	.779
Дијареја	-.134	.082
Финансијске тешкоће	.106	.170
Слика тела	.038	.624
Сексуално функционисање	.125	.104
Сексуално уживање	.074	.337
Перцепција будућности	-.105	.174
Системски нежељени ефекти тер	.100	.196
Симптоми дојке	.108	.161
Симптоми рамена	-.027	.725
Узнемиреност због губитка косе	.236	.002

На основу добијених резултата утврђено је да постоји значајна корелација између броја посета и губитка апетита и узнемирености због губитка косе. Наиме, обе корелације су

позитивне (повећање вредности једне прати повећање вредности друге варијабле), слабе су (на скали од 0 до 1 износе 0,175 и 0,236), али су значајне на нивоу 0,05.

У табели бр. 41 приказана је корелациона анализа *BDI 1* и *BDI 2* са димензијама квалитета живота. При том је корелација рађена тако да је *BDI* пре интервенције корелиран са димензијама квалитета живота које су анализирани пре интервенције. Аналогно, *BDI* после интервенције је корелиран са скором квалитета живота после интервенције.

Табела 41. Корелација *BDI 1* и *BDI 2* са димензијама квалитета живота (1 са димензијама пре и 2 са димензијама после хирушке интервенције)

	<i>BDI 1</i>		<i>BDI 2</i>	
	Rho	Р вредност	Rho	Р вредност
Опште здравствено стање	-,431	<0,001	-,419	<0,001
Физичко функционисање	-,267	<0,001	-,235	,002
Обављање дужности	-,269	<0,001	-,178	,020
Емоционално функционисање	-,456	<0,001	-,684	<0,001
Когнитивно функционисање	-,463	<0,001	-,702	<0,001
Социјално функционисање	-,297	<0,001	-,543	<0,001
Малаксалост	,331	<0,001	,484	<0,001
Мучнина и повраћање	,191	,013	,185	,016
Бол	,198	,009	,321	<0,001
Диспнеја	,159	,038	,155	,044
Несаница	,283	<0,001	,449	<0,001
Губитак апетита	,266	<0,001	,338	<0,001
Опстипација	,119	,123	,027	,728
Дијареја	,178	,020	,055	,478
Финансијске тешкоће	,206	,007	,220	,004
Слика тела	-,361	<0,001	-,563	<0,001
Сексуално функционисање	-,320	<0,001	-,110	,155
Сексуално уживање	-,318	<0,001	-,196	,011
Перцепција будућности	-,466	<0,001	-,558	<0,001
Системски нежељени ефекти терапије	,372	<0,001	,470	<0,001
Симптоми дојке	,026	,737	,356	<0,001
Симптоми рамена	,038	,623	,297	<0,001
Узнемиреност због губитка косе	,131	,088	,006	,941

Корелационом анализом је утврђено да постоје значајне корелације између *BDI* и димензија квалитета живота, осим када је у питању опстипација, дијареја и сексуална функција после хирушке интервенције, симптоми дојке и руке пре интервенције, као и узнемиреност због губитка косе пре и после хирушке интервенције.

Анализа *BDI* пре и после хирушке интервенције је урађена у односу на карактеристике пацијената. Прво је урађена анализа *BDI* пре хирушке интервенције у односу на социодемографске карактеристике (Табела 42).

Табела 42. *BDI* пре хирушке интервенције у односу на социодемографске карактеристике

		<i>BDI 1</i>						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Старост	<=49	43	7.12	6.18	7.00	2.00	10.00	Z=-0,992
	50+	127	8.59	7.64	8.00	3.00	13.00	p=0,321
Брачни статус	удата	100	7.70	6.57	7.00	2.50	10.50	$\chi^2=6,974$ p=0,073
	разведена	20	10.80	8.89	10.50	4.50	14.50	
	удовица	40	9.35	8.38	8.00	2.50	14.00	
	ништа од нав.	10	3.70	3.16	2.50	2.00	6.00	
Живи са партнером	не	70	8.49	7.70	8.00	2.00	13.00	Z=-0,186
	да	100	8.03	7.05	7.00	3.00	11.00	p=0,853
Деца	не	27	5.48	5.18	5.00	2.00	8.00	$\chi^2=5,824$ p=0,054
	1-2	109	9.03	7.57	8.00	3.00	13.00	
	3+	34	7.79	7.51	5.00	2.00	10.00	
Образовање	основно и средње	114	8.57	7.60	7.50	2.00	13.00	Z=-0,814
	више и високо	56	7.50	6.68	7.00	2.00	10.00	p=0,416
Место становања	град	125	8.12	7.03	7.00	2.00	12.00	Z=-0,053
	село	45	8.49	8.10	6.00	2.00	12.00	p=0,958
Радни статус	запослена	67	6.09	5.61	5.00	2.00	9.00	$\chi^2=9,360$ p=0,009
	незапослена	28	10.64	8.78	10.00	3.00	16.50	
	у пензији	75	9.21	7.64	8.00	3.00	13.00	
Приходи (у односу на просек)	нижи	114	8.93	7.59	8.00	3.00	13.00	Z=-1,906
	виши	56	6.77	6.51	5.00	2.00	9.00	p=0,057
Религиозност	религиозни	145	8.31	7.23	7.00	2.00	12.00	Z=-0,686
	атеисти	25	7.68	7.85	4.00	2.00	14.00	p=0,493

Из табеле бр. 42 се види да су просечне вредности, односно медијане сличне када је у питању старост, заједница са партнерном, образовање, место становања и религиозност. Такође, постоји значајна разлика по радном статусу, а близу конвенционалног ниво статистичке значајности (0,05) је код брачног статуса, деце и прихода.

Исте анализе урађене су и када је у питању *BDI* након хирушке интервенције. (Табела 43)

Табела 43. *BDI* после хирушке интервенције у односу на социодемографске карактеристике

		<i>BDI 2</i>					Резултати	
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	тестирања
Старост	<=49	43	14.09	9.94	15.00	6.00	23.00	Z=-0,048
	50+	127	14.30	10.33	15.00	5.00	22.00	p=0,961
Брачни статус	удата	100	14.20	10.17	15.00	5.00	22.00	
	разведена	20	16.10	10.54	15.00	9.50	24.00	$\chi^2=0,915$
	удовица	40	13.65	11.08	15.00	3.50	21.00	p=0,822
	ништа од нав.	10	13.40	6.43	13.50	11.00	16.00	
Живи са партнером	не	70	13.74	10.32	14.00	4.00	21.00	Z=-0,709
	да	100	14.60	10.17	15.00	5.00	22.00	p=0,479
Деца	не	27	13.81	9.35	15.00	4.00	20.00	
	1-2	109	14.42	10.29	16.00	5.00	22.00	$\chi^2=0,319$
	3+	34	14.03	10.87	13.50	5.00	23.00	p=0,852
Образовање	основно и средње	114	14.33	10.57	15.00	5.00	22.00	Z=-0,148
	више и високо	56	14.07	9.52	15.00	5.00	20.50	p=0,883
Место становања	град	125	14.34	10.30	15.00	5.00	21.00	Z=-0,189
	село	45	13.98	10.05	14.00	6.00	23.00	p=0,850
Радни статус	запослена	67	13.55	9.22	13.00	5.00	20.00	
	незапослена	28	14.50	10.40	15.00	5.00	23.00	$\chi^2=0,456$
	у пензији	75	14.77	11.04	16.00	4.00	22.00	p=0,796
Приходи (у односу на просек)	нижи	114	14.37	10.34	15.00	5.00	22.00	Z=-0,249
	виши	56	14.00	10.01	14.00	5.00	21.50	p=0,803
Религиозност	религиозни	145	14.92	10.07	16.00	6.00	22.00	Z=-2,291
	атеисти	25	10.32	10.34	8.00	2.00	16.00	p=0,022

Насупрот резултатима који су добијени анализом *BDI* пре хирушке интервенције, када је у питању *BDI* после хирушке интервенције, једина статистички значајна разлика је када је у питању религиозност. Затим је анализирана промена *BDI* у односу на исте параметре и резултати ових анализа су приказани у табели бр. 44.

Табела 44. Промену *BDI* у односу на социодемографске карактеристике

		delta_BDI						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Старост	<=49	43	-6.98	9.20	-7.00	-14.00	1.00	Z=-0,497
	50+	127	-5.71	9.17	-6.00	-13.00	.00	p=0,619
Брачни статус	удата	100	-6.50	9.51	-6.00	-13.00	1.00	$\chi^2=2,757$ p=0,431
	разведена	20	-5.30	7.55	-5.50	-12.00	.50	
	удовица	40	-4.30	9.29	-4.50	-10.50	.50	
	ништа од нав.	10	-9.70	7.63	-9.00	-13.00	-4.00	
Живи са партнером	не	70	-5.26	8.75	-5.50	-12.00	.00	Z=-0,911
	да	100	-6.57	9.46	-6.00	-13.00	1.00	p=0,362
Деца	не	27	-8.33	8.09	-9.00	-13.00	-1.00	$\chi^2=1,667$ p=0,435
	1-2	109	-5.39	9.15	-5.00	-13.00	1.00	
	3+	34	-6.24	9.97	-7.00	-13.00	1.00	
Образовање	основно и средње	114	-5.76	9.39	-5.50	-13.00	.00	Z=-0,204
	више и високо	56	-6.57	8.76	-7.00	-13.00	1.00	p=0,838
Место становања	град	125	-6.22	8.72	-6.00	-13.00	.00	Z=-0,090
	село	45	-5.49	10.40	-8.00	-13.00	1.00	p=0,928
Радни статус	запослена	67	-7.46	8.11	-8.00	-13.00	.00	$\chi^2=1,991$ p=0,370
	незапослена	28	-3.86	12.32	-4.50	-13.00	2.50	
	у пензији	75	-5.56	8.61	-5.00	-12.00	.00	
Приходи (у односу на просек)	нижи	114	-5.44	9.54	-5.50	-12.00	1.00	Z=-0,909
	виши	56	-7.23	8.31	-8.00	-13.50	.00	p=0,363
Религиозност	религиозни	145	-6.61	9.09	-7.00	-13.00	.00	Z=-2,178
	атеисти	25	-2.64	9.09	-1.00	-9.00	4.00	p=0,029

Као и када је у питању *BDI* након терапије, једина статистички значајна разлика је када је у питању религиозност, док остале разлике нису статистички значајне.

Даља анализа обухватила је анализу опште информисаности испитаница о болести у односу на *BDI* пре хирушке интервенције, након хирушке интервенције и промени *BDI*.

Табела 45. *BDI* пре хирушке интервенције у односу на општу информисаност испитаница о болести

		<i>BDI</i> 1						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Информисаност о карциному дојке	не	31	11.26	9.00	10.00	3.00	18.00	Z=-2,172 p=0,030
	да	139	7.54	6.72	7.00	2.00	10.00	
Стручно лице разговара о емотивној и другим видовима подршке	да	68	9.10	7.21	8.00	3.50	13.00	Z=-1,678 p=0,093
	не	102	7.63	7.35	6.50	2.00	10.00	
Упознатост са постојањем саветовалишта	да	112	7.23	6.74	6.00	2.00	10.00	Z=-2,639 p=0,008
	не	58	10.12	8.02	9.00	4.00	14.00	
Да ли би учествовали у да раду саветовалишта	да	97	7.26	6.47	6.00	2.00	10.00	Z=-1,797 p=0,072
	не	73	9.49	8.16	8.00	4.00	13.00	

Из табеле бр. 45 се види да су статистички значајне разлике када је у питању информисаност о карциному дојке, упознатост са постојањем саветовалишта, док су близу конвенционалног нивоа статистичке значајности питања о учешћу у раду саветовалишта и разговору о емотивној и другим видовима подршке са стручним лицем.

Иста анализа поновљена је и са *BDI* после терапије. (Табела 46)

Табела 46. *BDI* после хирушке интервенције у односу на општу информисаност испитаница о болести

		<i>BDI 2</i>						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Информисаност о карциному дојке	не	31	14.13	12.19	12.00	3.00	23.00	Z=-0,289
	да	139	14.27	9.76	15.00	5.00	22.00	p=0,773
Стручно лице разговара о емотивној и другим видовима подршке	да	68	14.66	9.07	15.00	7.50	21.50	Z=-0,709
	не	102	13.97	10.94	14.50	3.00	22.00	p=0,479
Упознатост са постојањем саветовалишта за карцином дојке	да	112	13.31	10.39	13.00	3.50	20.50	Z=-1,835
	не	58	16.05	9.68	16.00	8.00	23.00	p=0,067
Да ли би учествовали у раду наведеног саветовалишта	да	97	14.12	10.04	14.00	5.00	21.00	Z=-0,235
	не	73	14.41	10.49	16.00	5.00	22.00	p=0,814

Насупрот *BDI* пре хирушке интервенције, када је у питању *BDI* након хирушке интервенције, једино је упознатост са постојањем саветовалишта, питање где је разлика по *BDI* близу конвенционалног нивоа значајности.

На крају, урађена је анализа по промени *BDI* у односу на испитиване параметре. (Табела 47)

Табела 47. Промена *BDI* у односу на општу информисаност испитаница о болести

		delta_BDI						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Информисаност о карциному дојке	не	31	-2.87	10.30	-4.00	-11.00	4.00	Z=-1,717
	да	139	-6.73	8.78	-7.00	-13.00	.00	p=0,086
Стручно лице разговара о емотивној и другим видовима подршке	да	68	-5.56	9.87	-6.00	-13.00	1.00	Z=-0,218
	не	102	-6.34	8.71	-6.50	-13.00	.00	p=0,827
Упознатост са постојањем саветовалишта за карцином дојке	да	112	-6.08	9.04	-5.50	-13.00	.50	Z=-0,188
	не	58	-5.93	9.50	-6.50	-13.00	1.00	p=0,851
Да ли би учествовали у да раду наведеног саветовалишта	да	97	-6.87	9.04	-7.00	-13.00	.00	Z=-1,150
	не	73	-4.92	9.29	-5.00	-12.00	1.00	p=0,250

Једина разлика која је близу конвенционалног нивоа статистичке значајности је када је у питању информисаност о карциному дојке.

Даља анализа обухватила је коришћење стручне помоћи и препознату потребу за појединим врстама стручне помоћи у односу на *BDI* пре, *BDI* после хирушке интервенције и промену *BDI* .(Табеле 48, 49 и 50)

Табела 48. *BDI* пре хирушке интервенције у односу на коришћење стручне помоћи и препозната потреба за појединим врстама стручне помоћи

		<i>BDI 1</i>						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Коришћење стручне помоћи уколико је постојала стресна ситуација	да	31	8.03	7.16	7.00	3.00	9.00	Z=-0,154 p=0,878
	не	139	8.26	7.36	7.00	2.00	13.00	
Упућеност од стране изабраног лекара у Дому здравља, онколога или хирурга на институције или саветовалиште	да	36	6.67	6.79	5.00	.50	10.50	Z=-1,565 p=0,118
	не	134	8.63	7.41	7.00	3.00	12.00	
Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалиште или институције	да	15	8.87	5.18	9.00	5.00	11.00	Z=-1,109 p=0,267
	не	155	8.15	7.49	7.00	2.00	12.00	
Начин дијагностификовања тумора	организовани скрининг	22	7.73	7.42	8.00	2.00	9.00	$\chi^2=0,814$ p=0,665
	систематски преглед	49	7.35	6.33	7.00	3.00	9.00	
	самопреглед	99	8.76	7.74	7.00	3.00	13.00	
Адекватан начин саопштавања дијагнозе	не	19	8.63	8.35	6.00	2.00	13.00	Z=-0,025 p=0,980
	да	151	8.17	7.19	7.00	2.00	12.00	
Доступност информација на питања од стране лекара-хирурга	да	145	7.94	7.41	7.00	2.00	11.00	Z=-1,693 p=0,090
	не	25	9.80	6.58	9.00	4.00	14.00	
Активна улога у селектовању типа интервенције	да	77	6.91	6.64	5.00	2.00	10.00	Z=-2,162 p=0,031
	не	93	9.30	7.68	8.00	3.00	13.00	
Неопходност постојања Саветовалишта за исхрану	да	126	8.09	6.68	7.00	3.00	12.00	Z=-0,353 p=0,724
	не	44	8.59	8.95	7.00	2.00	11.50	
Неопходност постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа	да	107	7.65	6.79	7.00	2.00	10.00	Z=-1,099 p=0,272
	не	63	9.17	8.07	8.00	3.00	13.00	

На основу добијених резултата, утврђено је да је једина статистички значајна разлика по *BDI* пре хирушке интервенције када је у питању активна улога у селектовању типа интервенције.

Затим је урађена иста анализа само са *BDI* после хирушке интервенције. (Табела 49)

Табела 49. *BDI* после хирушке интервенције у односу на коришћење стручне помоћи и препозната потреба за појединим врстама стручне помоћи

		<i>BDI 2</i>						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Коришћење стручне помоћи уколико је постојала стресна ситуација	да	31	14.42	11.06	13.00	5.00	23.00	Z=-0,069 p=0,945
	не	139	14.21	10.05	15.00	5.00	22.00	
Упућеност од стране изабраног лекара у Дому здравља, онколога или хирурга на институције или саветовалиште	да	36	12.75	9.79	13.50	3.00	21.50	Z=-0,829 p=0,407
	не	134	14.65	10.32	15.00	6.00	22.00	
Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалиште или институције	да	15	18.00	8.24	21.00	13.00	23.00	Z=-1,763 p=0,078
	не	155	13.88	10.33	15.00	5.00	21.00	
Начин дијагностификовања тумора	организовани скрининг	22	14.32	11.95	14.00	4.00	27.00	$\chi^2=0,136$ p=0,934
	систематски преглед	49	13.80	10.08	13.00	5.00	21.00	
	самопреглед	99	14.45	9.96	15.00	5.00	22.00	
	не	19	12.21	12.00	8.00	1.00	23.00	
Адекватан начин саопштавања дијагнозе	да	151	14.50	9.98	15.00	5.00	22.00	Z=-1,131 p=0,258
	не	145	13.99	10.25	14.00	5.00	22.00	
Доступност информација на питања од стране лекара- хирурга	да	145	13.99	10.25	14.00	5.00	22.00	Z=-0,921 p=0,357
	не	25	15.76	10.04	17.00	7.00	23.00	
Активна улога у селектовању типа интервенције	да	77	13.49	9.47	14.00	5.00	20.00	Z=-0,787 p=0,431
	не	93	14.87	10.79	16.00	5.00	23.00	
Неопходност постојања Саветовалишта за исхрану	да	126	14.75	10.06	15.00	6.00	22.00	Z=-1,063
Неопходност постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа	да	107	14.32	9.58	15.00	6.00	22.00	Z=-0,286
	не	63	14.13	11.28	13.00	4.00	22.00	p=0,775

За разлику од претходних анализа (*BDI* пре хирушке интервенције), овде нема статистички значајних разлика. Једино је разлика по томе да ли је стручно лице упутило чланове породице у саветовалиште или институције близу конвенционалног нивоа значајности.

Затим је урађена анализа са променом *BDI* у односу на већ поменута обележја посматрања. (Табела 50)

Табела 50. Промена *BDI* у односу на коришћење стручне помоћи и препозната потреба за појединим врстама стручне помоћи

		delta_BDI						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Коришћење стручне помоћи уколико је постојала стресна ситуација	да	31	-6.39	9.51	-9.00	-15.00	2.00	Z=-0,034 p=0,973
	не	139	-5.95	9.12	-6.00	-13.00	.00	
Упућеност од стране изабраног лекара у Дому здравља, онколога или хирурга на институције или саветовалиште	да	36	-6.08	10.44	-4.50	-14.00	.00	Z=-0,143 p=0,886
	не	134	-6.01	8.84	-6.50	-13.00	1.00	
Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалиште или институције	да	15	-9.13	6.81	-12.00	-13.00	-2.00	Z=-1,430 p=0,153
	не	155	-5.73	9.33	-5.00	-13.00	1.00	
Начин дијагностификовања тумора	организовани	22	-6.59	10.32	-2.00	-16.00	1.00	$\chi^2=0,061$ p=0,970
	скрининг							
	систематски	49	-6.45	8.08	-7.00	-13.00	-1.00	
	преглед							
Адекватан начин саопштавања дијагнозе	самопреглед	99	-5.70	9.49	-6.00	-13.00	.00	Z=-1,096 p=0,273
	не	19	-3.58	11.66	-4.00	-13.00	4.00	
Доступност информација на питања од стране лекара-хирурга	да	151	-6.34	8.81	-6.00	-13.00	.00	Z=-0,222 p=0,824
	не	145	-6.04	9.17	-6.00	-13.00	1.00	
Активна улога у селектовању типа интервенције	да	25	-5.96	9.37	-7.00	-13.00	-4.00	Z=-0,525 p=0,600
	не	77	-6.58	7.83	-7.00	-13.00	.00	
Неопходност постојања Саветовалишта за исхрану	да	93	-5.57	10.16	-5.00	-13.00	1.00	Z=-1,572 p=0,116
	не	44	-4.20	10.06	-2.50	-12.00	2.00	
Неопходност постојања стручне помоћи телефоном током 24 часа	да	107	-6.66	8.25	-6.00	-13.00	.00	Z=-0,861 p=0,389
	не	63	-4.95	10.54	-6.00	-13.00	2.00	

На основу добијених резултата, утврђено је да нема статистички значајних разлика између категорија испитиваних параметара по промени *BDI*.

На крају је анализирана социјална интеракција испитаница у односу на *BDI* пре, након хирушке интервенције и промена *BDI*. Резултати наведених анализа су приказани у табелама 51, 52 и 53.

Табела 51. *BDI* пре хирушке интервенције у односу на социјалну интеракцију испитаница

		<i>BDI</i> 1						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Број посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана	Без	17	6.29	7.71	4.00	1.00	9.00	Rho=-0,019 p=0,804
	1-2	21	10.19	8.65	9.00	4.00	14.00	
	3-5	58	9.07	7.90	8.00	3.00	12.00	
	6-9	22	6.86	5.25	5.50	2.00	9.00	
	10+	52	7.67	6.56	5.50	2.00	12.00	
Број посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана у односу на претходних 30 дана	без промена	116	8.77	7.58	8.00	3.00	12.00	$\chi^2=6,332$ p=0,042
	више	45	7.80	6.79	5.00	2.00	12.00	
	мање	9	3.22	3.83	3.00	.00	4.00	
Искуство раније стресне ситуације - трауматично искуство	да	112	8.68	7.49	7.00	3.00	12.50	Z=-1,169 p=0,242
	не	58	7.33	6.91	6.00	2.00	10.00	

На основу добијених резултата везаних за *BDI* пре хирушке интервенције, утврђено је да постоји значајна разлика по броју посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана у односу на претходних 30 дана.

Затим је иста анализа урађена за *BDI* после хирушке интервенције и резултати су приказани у табели бр. 52.

Табела 52. *BDI* после хирушке интервенције у односу на социјалну интеракцију испитаница

	<i>BDI 2</i>						Резултати тестирања
	N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Број посета рођака или без пријатеља током последњих 30 дана	17	14.00	8.13	15.00	8.00	19.00	Rho=-0,013 p=0,871
1-2	21	13.29	12.57	13.00	3.00	18.00	
3-5	58	15.86	10.26	16.50	9.00	23.00	
6-9	22	11.50	8.22	13.00	4.00	16.00	
10+	52	14.08	10.51	13.50	4.50	23.00	
Број посета рођака или без пријатеља током последњих 30 дана у односу на претходних 30 дана	116	14.95	10.36	15.50	5.00	22.50	$\chi^2=2,180$ p=0,336
промена више	45	13.18	10.25	13.00	5.00	20.00	
мање	9	10.56	7.26	13.00	7.00	17.00	
Искуство раније стресне ситуације - трауматично искуство	112	14.31	10.08	15.00	5.50	21.50	Z=-0,044 p=0,965
да	58	14.12	10.53	15.00	4.00	22.00	
не							

Насупрот *BDI* пре хирушке интервенције, није добијена ниједна статистичка значајност када је у питању *BDI* после хирушке интервенције и параметри социјалне интеракције испитаница.

На крају је анализирана промена *BDI* у односу на социјалну интеракцију. (Табела 53)

Табела 53. Промена *BDI* у односу на социјалну интеракцију испитаница

		delta_BDI						Резултати тестирања
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Број посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана	без	17	-7.71	6.57	-7.00	-13.00	-3.00	Rho=-0,002 p=0,975
	1-2	21	-3.10	8.31	-4.00	-10.00	1.00	
	3-5	58	-6.79	10.06	-7.00	-15.00	.00	
	6-9	22	-4.64	9.34	-5.00	-12.00	1.00	
	10+	52	-6.40	9.11	-6.00	-13.00	1.00	
Број посета рођака или пријатеља током последњих 30 дана у односу на претходних 30 дана	без промена	116	-6.18	9.66	-6.00	-13.00	.50	$\chi^2=0,705$ p=0,703
	више	45	-5.38	8.45	-4.00	-12.00	1.00	
	мање	9	-7.33	6.06	-7.00	-13.00	-3.00	
Искуство раније стресне ситуације - трауматично искуство	да	112	-5.63	8.12	-5.50	-12.00	1.00	Z=-0,964 p=0,335
	не	58	-6.79	10.95	-7.50	-14.00	.00	

Као и када је у питању *BDI* после хирушке интервенције, утврђено је да нема статистички значајних разлика, односно корелација између промене *BDI* и испитиваних параметара.

На крају, урађени су регресиони модели са *BDI* пре, као и након хирушке интервенције и промена *BDI* у односу на параметре који су били статистички значајни или на граници статистичке значајности или близу статистичке значајности. Из тог разлога изабрани су сви параметри где је вероватноћа грешке била мања од 10% односно где је $p < 0,1$.

У табелама 54, 55 и 56 приказани су резултати мултиваријабилне регресионе анализе (генерализовани линеарни модел) са *BDI* пре и након хирушке интервенције, као и променом *BDI* као зависном варијаблом.

Табела 54. *BDI* пре хирушке интервенције као зависна варијабла

	F	р вредност	Парцијална Eta ²
Радни статус	2,329	,101	,028
Приходи	,556	,457	,003
Информисаност о карциному дојке	,096	,757	,001
Стручно лице треба да упуту пацијента у саветовалиште за карцином дојке	6,854	,010	,041
Упознатост са постојањем саветовалишта	3,054	,082	,019
Учешће у раду саветовалишта	4,678	,032	,029
Активна улога у селектовању типа интервенције	8,886	,003	,053
ПОС Посете	3,903	,022	,047

На основу добијених резултата утврђени су статистички значајни фактори који су у мултиваријатном моделу повезани са *BDI* : мишљење да стручно лице треба да упуту пацијента у саветовалиште за карцином дојке, учешће у наведеном саветовалишту, активна улога у селектовању типа интервенције и ПОС посете.

Када се исти модел употпуни са варијаблама које представљају вредности квалитета живота, добијају се резултати приказани у табели .

Табела 55. *BDI* пре хирушке интервенције као зависна варијабла

	F	р вредност	Парцијална η^2
Радни статус	1,229	,295	,016
Приходи	,068	,795	,000
Информисаност о карциному дојке	,874	,351	,006
Стручно лице треба упути пацијента у саветовалиште за карцином дојке	3,647	,058	,023
Упознатост са постојањем наведеног саветовалишта	,534	,466	,003
Учешће у раду саветовалишта	4,260	,041	,027
Улога у селектовању типа интервенције	7,203	,008	,045
ПОС Посете	2,266	,107	,029
Опште здравствено стање 1	3,486	,064	,022
Физичко функционисање 1	,262	,610	,002
Обављање улога 1	1,807	,181	,012
Емоционално функционисање 1	15,823	,000	,094
Когнитивно функционисање 1	3,682	,057	,023
Социјално функционисање 1	1,381	,242	,009

Резултати моделовања су врло слични као у претходном, само је разлика што ПОС посете више није статистички значајан, а значајни су *EF* и *GHS* и *CF* (на самој граници конвенционалног нивоа значајности).

Исти модели урађени су са *BDI* после хирушке интервенције као зависном варијаблом. (Табела 56)

Табела 56. *BDI* после хирушке интервенције као зависна варијабла

	F	p вредност	Парцијална η^2
Религија	4,383	,038	,026
Упознатост са постојањем Саветовалишта за карцином дојке	4,098	,045	,024
Стручно лице је упутило пацијента у Саветовалиште за карцином дојке	2,599	,109	,016
Искуство са ранијом стресном ситуацијом	,692	,407	,004

Из табеле бр. 56 се види да су значајни предиктори у мултиваријантном моделу религија и упознатост са постојањем Саветовалишта за карцином дојке.

Када се модел употпуни скоровима квалитета живота, добијају се резултати приказани у табели бр. 57.

Табела 57. *BDI* после хирушке интервенције као зависна варијабла

	F	p вредност	Парцијална η^2
Религија	,323	,570	,002
Упознатост са постојањем Саветовалишта за карцином дојке	,014	,904	,000
Стручно лице је упутило пацијента у саветовалиште	2,323	,129	,014
Искуство са ранијом стресном ситуацијом	,419	,518	,003
Опште здравствено стање 2	7,868	,006	,047
Физичко функционисање 2	,299	,585	,002
Обављање улога 2	,009	,924	,000
Емоционално функционисање 2	25,831	,000	,140
Когнитивно функционисање 2	8,130	,005	,049
Социјално функционисање 2	,004	,952	,000

Сада ниједан од претходно значајних предиктора није значајан, али зато су значајни GHS, EF и CF.

На крају, урађени су модели са променом *BDI* као зависном варијаблом и резултати су приказани у табели бр. 58.

Табела 58. Промена *BDI* као зависна варијабла

	F	p вредност	Парцијална Eta ²
Религија	3,311	,071	,019
Информисаност о карциному	3,822	,052	,022

Од оба испитивана предиктора, ниједан није значајан на нивоу 0,05, али су оба близу конвенционалног нивоа значајности.

Када се модел употпуни скоровима квалитета живота, добијају се резултати приказани у табели бр. 59.

Табела 59. Промена *BDI* као зависна варијабла

	F	p вредност	Парцијална Eta ²
Религија	,648	,422	,004
Информисаност о карциному	4,971	,027	,030
Опште здравствено стање 2	1,390	,240	,008
Емоционално функционисање 2	8,633	,004	,050
Когнитивно функционисање 2	10,697	,001	,062
Социјално функционисање 2	2,199	,140	,013

У моделу је значајна варијабла информација о карциному, *EF* и *SF*. Практично, религија више није статистички значајна увођењем варијабли које описују квалитет живота.

6. ДИСКУСИЈА

Анализа квалитета живота представља савремени концепт разматрања успешности лечења и бројни радови су усмерени на дефинисање фактора који утичу на QoL-социо-демографских података и клиничких карактеристика тумора. (38) Циљеви онколошког лечења су излечење или значајно продужење живота, али уз очување најбоље могућег QoL пацијената. (39) Пацијенткиње са дијагностикованим карциномом дојке показују знатно лошије резултате на стандардизованим тестовима процене QoL у области физичког и психичког функционисања, у односу на здраве жене које живе под истим условима.

Основни разлог за мерење QoL у свакодневној клиничкој пракси је да обезбеди лечење усмерено више ка пацијенту него према болести. QoL се процењује током одређеног временског периода и/или код примене различитих модалитета лечења ради поређења добијених резултата. (43) Циљ овог рада је био усмерен у посматрању промене QoL пре и после хирушке интервенције.

Укупно је анализирано 170 пацијенткиња са карциномом дојке којима је у око једне трећине дијагноза постављена у раном клиничком стадијуму болести. Две трећине пацијенткиња је било у старијој животној доби (50+ год.), а око једне трећине млађој од тога (≤ 49 год.). Анализа по декадама старости показала је да је половина пацијенткиња била старосне доби 50-69 год. Више од половине пацијенткиња је живела са партнером, већина је имала децу, била средњег и вишег нивоа образовања и живела у граду. Око 40% жена је било запослено а више од 80% је било религиозно.

Поштедна операција карцинома дојке учињена код више од половине пацијенткиња (65,9%), а дисекција аксиле због увећаних лимфних нодуса у аксили, учињена је у мањем проценту пацијенткиња (38,2%).

1. Утицај социоекономских фактора на квалитет живота жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења

Што се тиче утицаја социоекономских фактора на QoL жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења, у многим истраживањима су испитивани предиктори QoL (136) и дефинисани су јаки, слаби и непобитни докази о предиктивној вредности одређених обележја посматрања.

Слаби докази постоје о предиктивној вредности статуса запослења, живота без деце, етничке припадности (евро-америчке, афричко-америчке, латино-америчке, азијске или друге), анксиозности, перцепције здравља, „веровање да се свет може контролисати“.

Као **јаки докази** дефинисани су претходна хемиотерапија и присуство коморбидитета, који су статистички значајни предиктори лошег QoL, док су боља социјална подршка и већи приходи повезани са бољим QoL. (137)

Непобитни докази указују на утицај старости, образовања, брачног статуса, стадијума болести. Четири студије су идентификовале **старост** као предиктор QoL (67, 137, 138, 139), а једна студија није утврдила никакву везу између старости и QoL. (9) Младе жене лечене од карцинома дојке са ниским ризиком за релапс, током времена су побољшале физичку и психичку компоненту квалитета живота у поређењу са стањем у тренутку дијагнозе. (67) Жене старије животне доби у тренутку дијагнозе (> 65 година) пријавиле су нижи QoL у физичком домену (139), док су у другом истраживању, жене старије од 60 година пријавиле бољи QoL у физичком домену од млађих жена. (138) У студији *Park-a* и сар. (140), установљено је да су пацијенткиње старијег животног доба имале лошији QoL у целини. (140) Истраживања *So* –а и сар. (141), су такође показала да је старија животна доб повезана са лошијим здравственим статусом. (141, 142, 143)

У литератури, докази о **образовању** су различити. У неким студијама QoL је бољи код пацијенткиња са високим образовањем (144), а у другим, ниво образовања обрнуто корелира са укупним скором QoL. (139) Поред тога, једна студија показује да ниво образовања није утицао на процену QoL. (137)

Avis NE и сар. (66) су истраживали везу образовања и QoL. Формиране су три групе пацијената - са високим, средњим и усмереним образовањем. У овој студији показано је да су пацијенти са високим образовањем проценили своје физичко стање и социјално функционирање много боље од пацијената са средњим и усмереним образовањем. Најнижи скор у скали „финансијских проблема” примећен је у групи пацијената са усмереним образовањем. Ова анализа показује да је степен образовања пацијената утицао на њихово физичко и социјално функционисање. Виши ниво образовања био је директно повезан са ширим обимом знања, што је омогућило бољу адаптацију и прихватање болести. Жене са нижим нивоом образовања чешће су

пријављивале потешкоће приликом обављања послова, свакодневних активности и социјалног функционисања. Истовремено, високо образовање и радни статус директно су утицали на финансијски статус пацијената. У групи жена са стручним образовањем, финансијски проблеми представљају додатни проблем, јер болест је ограничила професионалне способности пацијената што је довело до смањења прихода породице. Трошкови лечења, укључујући транспорт и додатну његу, представљају терет за буџет домаћинства. (66)

Сличне податке су добили *Ganz* и сар. (68), који су закључили да је боља перцепција општег здравственог стања повезана са вишим нивоом образовања, бољим физичким и емоционалним функционисањем. Они су потврдили позитивну корелацију између процене QoL и вишег нивоа образовања пацијената код пацијената са раним стадијумом карцинома дојке. (68)

Истраживања *Shouman AE* и *Abou El Ezz* и сар. (150) показала су да су сви резултати QoL били знатно нижи међу необразованим у поређењу са образованим пацијентима. Слични резултати добијени су код пацијената из Јемена (151), Немачке (89), Данске (150), Кине (152). Образовани пацијенти чешће траже информације о болести и лечењу и начинима контроле нузефеката лечења, што може побољшати њихов QoL. Такође, образовање може допринети могућностима запошљавања и већем приходу породице. Професионална активност је уско повезана са QoL. Каријера је фактор који мотивише одржавање активности и физичке форме, а болест ограничава професионалне могућности и доводи до смањења прихода домаћинства.

Shouman AE и сар. (145) су применом линеарне регресионе анализе показали да су важни предиктори бољег QoL старија животна доб, више образовање и боља доступност лекова. (145)

У нашој студији, утврђено је да нема значајних разлика између образовних група по QoL. Практично, групе имају сличне вредности у свакој димензији и пре и после хирушке интервенције. По питању физичког и емоционалног функционисања после операције, разлика је близу конвенционалног нивоа значајности, али и те разлике нису квантитативно велике. Такође, нема разлике у промени вредности QoL између испитиваних група. Једино, утврђена је статистички значајна промена QoL у свакој од димензија за сваку групу посебно, односно QoL се мењао, али слично у свакој испитиваног групи.

У литератури нема података о утицају религиозности на QoL вероватно због различитих вероисповести, припадности националним мањинама и сл. У овој студији таква анализа је урађена пошто је реч о униформној групи испитаница, у односу на то да ли су се изјасниле као атеисти или религиозне. На основу добијених резултата утврђено је да постоји значајна статистичка разлика између испитиваних група по *BDI* и емоционалној функцији после хирушке интервенције, а близу конвенционалног нивоа значајности је когнитивна и социјална функција после хирушке интервенције. Статистичком анализом је утврђено да нема значајних разлика између група по промени QoL (свака димензија посебно). Али, интересантно је да су разлике пре-после у свакој димензији посебно значајне у групи религиозних, док су у групи атеиста значајне само када је у питању обављање дужности и когниција, а близу конвенционалног нивоа код емоционалног функционисања.

Веза између брачног статуса и QoL била је предмет многих истраживања. Тренутни **брачни статус** је повезан са бољим физичким функционисањем (86) и бољим QoL. (146) Такође, пацијенткиње који су имале партнера и живеле у заједници пријавиле су бољи QoL. (87) Међутим, постоје и супротни подаци из литературе. Студија *Perry JC* и сар. није успела да открије било какву повезаност између QoL и брачног статуса. (84) *Pinto* и сар. (147) су спровели италијанску студију која је показала да пацијенткиње које живе саме / без партнера имају боље резултате QoL.

Chui и сар. (148) и *Edib* и сар. (149), су открили да су жене које су живеле саме (у поређењу са удатим) и неудате (у поређењу са тренутно удате и удовице / разведене) имале бољи QoL. Међутим, *Chang* и сар. (150) су публиковали да су удате жене у поређењу са женама које живе саме / разведеним / удовацима имале бољи QoL. Различита класификација неудате жене / удовица / разведена, која даје лошије резултате QoL од живота у браку, можда је допринела разлици у налазима ових аутора. Поред тога, проценат неудатих жена у обе популације је мали (11% неудатих и 17% неудатих / разведених / удовица). (150)

У овој студији обухваћено је више пацијенткиња које су имале партнера. Показано је да нема статистички значајне разлике по варијаблима QoL у односу на живот са партнером. Утврђено је да постоји статистички значајна разлика по свакој варијабли QoL посматрано пре и после хирушке интервенције, независно од партнерског односа.

Стадијум болести значајно утиче на процену QoL у свим доменима. Пацијенти који имају виши стадијум болести имају више симптома па самим тим и лошији QoL. Такође, пацијенти са вишим стадијумом болести се углавном лече хемиотерапијом која носи и нове нежељене ефекте који су статистички значајан предиктор лошег тренутног QoL. (84) Насупрот томе, друга студија показала је да су жене са нижим стадијумом болести знатно више имале пост-трауматски стресни синдром, који је по дефиницији повезан са више невоље и нижим QoL. (151)

Систематским прегледом резултата (83) о QoL дугорочно преживелих пацијената са карциномом дојке (>5 година), може се закључити да пацијенти са високим QoL нису примали хемиотерапију, немају коморбидитете, имају емоционалну подршку породице и пријатеља и релативно висок приход. Ако је пацијенткиња доброг здравственог стања, има краће радно време, живот без стреса, нема млађу децу од 18 година, верује да се свет може контролисати и да има сврху у животу, онда је шанса да има добар QoL још већа. Улога осталих варијабли је мање јасна. Старост, образовање, брачни статус, старост у време постављања дијагнозе и стадијум болести, предвиђају QoL у неким студијама. Иако је QoL дугорочно преживелих релативно добар, многи и даље доживљавају значајне тешкоће због карцинома или терапијских третмана, најчешће сексуалне проблеме и бол / оток руке. Са применом нових модалитета лечења, могу се појавити и нови проблеми. (152)

Студија *Engel*-а и сар. (123) је дизајнирана са циљем да се процене бројни предиктори QoL пацијената са карциномом дојке у великом узорку становништва и да се истражи њихов утицај на QoL у мултиваријантном моделу. Резултати су показали да су најачи утицај на QoL имали проблеми са рукама. Чини се да је инциденца лимфедема руке клинички потцењена и запостављена терапеутски. (153, 154) Скоро половина пацијената у студији је имала проблеме са руком у некој фази, а један део њих је захтевао и интензивније лечење.

Упркос томе што су контролисане важне демографске и клиничке варијабле, анализе су показале да је комуникација други највећи предиктор QoL код пацијената са карциномом дојке. Уједињено Краљевство и САД су недавно препознале овај проблем и предузимају одређене интервентне мере усмерене ка његовом решавању. (155) Ова студија показује конзистентност и јачину односа између дисфункције руке и комуникације између доктора/пацијента и QoL пацијената са карциномом дојке. Важно

је истаћи да су ово два најважнија проблема, али на срећу, два проблема која се могу решити. (156) Неки верују да је способност комуникације природни таленат. Међутим, истраживања су показала да се могу научити одређене вештине као што су активно слушање, отворено испитивање, показивање емпатије, сумирање информација и проверавање разумевања пацијента. (155)

Нека истраживања указују да млађе жене имају низак QoL након дијагнозе карцинома дојке (157, 158), са напоменом да дефиниције старосне доби варирају у свим студијама. У студији *Engel*-а и сар. (123), млађе пацијенткиње су имале чешће проблеме са руком и комуникацијом, као и слабије резултате социјалног рада, лошије дневне навике. Међутим, старост је најачи предиктор за развој анксиозности и депресије. (159) У наведеној студији, емоционално функционисање је било лошије само у првој години за пацијенткиње млађе од 50 година. Коморбидитети су били чешћи код старијих пацијенткиња и имали су утицај на смањење обављања дужности и емоционално функционисање.

Статистички значајне разлике су пронађене код социодемографских и клиничких карактеристика-старосној групи, нивоу образовања, приходу, послу, подршци породице, духовном уверењу, времену дијагнозе и примене хемиотерапију. Жене старосне доби између 50-69. година, које су имале универзитетско образовање и приход већи од \$ 500.00 месечно, имале су бољи општи QoL. Такође, жене које су имале подршку породице и једно или двоје деце пријавиле су бољи општи QoL. (123)

Истраживање *Reye-Gibby-a* (160) указало је и на то да су депресивније жене имале значајније финансијске тешкоће. Показано је да виши ступањ образовања, већа зарада и мањи финансијски притисци су значајни предиктори бољег QoL, тако да дијагноза карцинома дојке у комбинацији са нижим социоекономским статусом знатно нарушава QoL. Многе жене које су биле запослене пре дијагнозе карцинома дојке враћају се на посао који обављају упоредо са третманом лечења.

Edib Z и сар. (149) и *Huang HY* сар. (161) су открили да су већи приходи домаћинства повезани са бољим здравственим статусом, док је *Chui PL* и сар. (148) нашао супротно. Животни стандард се разликује међу студијама (углавном зависно од земље у којој се спроводи), што отежава интерпретацију. Нижи приходи можда нису

били забрињавајући у Малезији, где пацијенти са нижим приходима имају бољи приступ социјалној помоћи.

Што се тиче прихода у односу на QoL, у нашој студији је утврђено да нема статистички значајних разлика између група по вредностима QoL, ни пре, ни после хирушке интервенције. Једино, разлика је близу конвенционалног нивоа код депресивности и физичке функције пре хирушке интервенције. Такође, статистичком анализом је утврђено да нема значајне разлике између испитиваних група по промени димензија QoL. Једино, утврђено је да се QoL значајно мењао у оквиру сваке групе посебно.

Ashing – Giwa и сар. (162) су показали да симптоми карцинома или спровођење лечења могу онемогућити оболелу особу у њеним пословним аспирацијама за напредовањем, као и убрзати одлазак у пензију. Жене које су прекинуле каријеру, или због отказа или незадовољства послом након спроведеног лечења, исказују мање животно задовољство и имају нижи QoL. Пад у QoL повезан је и са добитком на тежини и мањом физичком активношћу.

Salonen и сар. (163) су уочили да су запослене жене негативније доживљавале промене властите слике о телу него жене у пензији. Аутори надаље наводе да су жене које нису примале хемиотерапију боље сексуално функционирале и имале позитивније виђење будућности. Такође, статус запослености, одгајање малолетне деце и радиотерапија значајно су повезани са негативним променама у укупном QoL. Жене које нису запослене и које имају малолетну децу, вероватније ће имати смањен укупни QoL. Надаље, с обзиром на то да операција и терапије нарушавају QoL, није изненађујуће да жене осећају олакшање и имају позитивније виђење будућности након што се третмани заврше, а то се може објаснити њиховом прилагођавању на болест и стратегијама суочавања с болешћу. У њиховом истраживању, жене које су након операције и терапија имале психолошку подршку добијале су више информација о карциному дојке, његовом лечењу и будућим исходима. Зато су биле свесније свог физичког и психосоцијалног функционирања и усмереније на своју болест.

Истраживање *Reuckmann V* (164) је показало статистички значајну промену домена QoL пацијенткиња са карциномом дојке у односу на жене опште популације: значајно мање телесне болове, боље „опште здравље”, али и горе „ментално здравље”.

Старост је значајно корелирала са још четири подскеле: млађе пацијентиње су пријављивале лошији QoL него жене исте старосне доби у општој популацији, док су старије пацијенткиње пријавиле бољи QoL. Овај ефекат је посебно изражен у погледу „физичког функционисања“. У старосној доби од 70+ година, пацијенткиње са карциномом дојке су имале бољи QoL у свим доменима осим „менталног здравља“. Даље анализе су идентификовале следеће предикторе лошијег QoL међу пацијенткињама са карциномом дојке: живот без партнера (раздвојени, разведени, удовице), у поређењу са животом у браку или заједници (све подскеле), нижи ниво образовања (-10 година) насупрот вишем (13+ година; све подскеле, изузев „социјалне функције“), и висок индекс телесне масе у односу на нормални индекс телесне масе (<25; „телесна функција“ и „физичка функција“). Није утврђена разлика у било којој QoL скала у погледу врсте операције, времена од операције, статуса рецептора, терапијског третмана. У закључку, QoL је био сличан између жена са карциномом дојке и жена у општој популацији, а предиктори лошијег QoL били су живот без партнера и нижи ниво образовања.

Постоји неколико студија које процењују везу између броја деце и QoL међу пацијенткињама са карциномом дојке. *Pandey* и сар. (165) су објавили да пацијенткиње са карциномом дојке које су се оствариле и у улози мајке имају бољи QoL. Постојала је позитивна корелација између броја деце у породици и QoL али без статистичке значајности, као и корелација између старости најмлађег детета и резултата QoL-ова корелација је значајна у свим доменима, осим физичком и функционалном домену.

Разлика у QoL према месту становања била је статистички безначајна, у складу са резултатима *DiSipio* и сар. (166) и *Al-Naggar* и сар. (167) Ови резултати су у супротности са *Reid-Arndt* и сар. (168), који су утврдили да су резултати QoL нижи код пацијенткиња које живе у сеоским у односу на градску средину - статистички значајна у укупном QoL, функционалним и доменима специфичним за карцином дојке. Могуће објашњење јесте да су наведене разлике последица тешкоћа у функционисању система здравствене заштите са којима се суочавају пацијенткиње које живе у сеоској средини. Жене које живе у сеоској средини имају и већи степен забринутости због тога што су у својим заједницама стигматизоване због дијагнозе карцинома. Неусклађеност између ових и других резултата може бити и због малог узорка сеоског становништва.

Shouman AE и сар. (145) су испитивали повезаност три подгрупе пацијената са QoL: становници града (становништво ≥ 20.000), становници града (до 20.000 становника) и становници села. Једина разлика је примећена у погледу бољег физичког функционисања код пацијената који живе у сеоским подручјима, што је објашњено тиме да физичка способност жена које живе на селу врло често дефинише њихову улогу и корисност.

Резултати наше студије показују да није нађена статистички значајна повезаност између QoL и статуса запослења, у складу са резултатима *Al-Naggar* и сар. (167) Ова студија је показала и да нема значајне повезаности између постојања карцинома дојке у породици и QoL, као и основне информисаности пацијенткиња о карциному дојке и QoL. Међутим, *Deshpande PR* и сар. (169) су закључили да су бољи резултати QoL значајно повезани са информисаношћу. Неусаглашеност може бити последица неадекватног знања о раном откривању карцинома.

Shouman AE и сар. (145) су показали и да су пацијенти којима је пружена психосоцијална подршка имала боље резултате QoL, што је статистички значајно у свим доменима, осим физичком и емоционалним. Ови резултати се слажу са резултатима *Penttinen-a* и сар. (170), *Crivellari-a* и сар. (171), *Reid-Arndt* и сар. (168) и *Kroenke-a* и сар. (172), који су то такође показали да су друштвено изоловани пацијенти имали значајно лошије резултате QoL у свим доменима у односу на социјално интегрисане жене.

У истраживању *Shouman AE* и сар. (145), студијска популација је подељена на две подгрупе: групу удатих жена и групу жена које живе саме. Боља слика тела је примећена код жена које живе саме, и након BCS и мастектомије. Резултати су указали и да пацијенткиње са BCS имају бољу самопроцену изгледа, што је у складу са другим студијама. (173, 174) Слика тела представља основу за самопоштовање, док је мастектомија повезана са изобличењем, губитком женствености, атрактивношћу и материнством. Губитак дојке може довести и до анксиозности повезане са недостатком прихватања од партнера, или чак распадом породице. Као што се види у представљеној студији, дијагноза карцинома дојке, праћена дуготрајним лечењем и опоравком изазива многе проблеме који се акумулирају током времена. Долази до смањења самопоштовања, промене слике тела, појаве анксиозности и депресије, емоционалних поремећаја, оштећења сексуалних функција. (175)

Едиб и сар. (149) су објавили да су жене које су биле подвргнуте BCS имале бољи QoL на глобалном нивоу од жена које су имале мастектомију. (48) Ово се може објаснити вишим степеном болова, симптома дојке и симптома руку код пацијенткиња које су имале мастектомију.

Reuckmann V и сар. (164) су истраживали повезаност између врсте хируршких захвата и QoL који укључују дугорочне преживеле-више од 5 година након примарне операције. Врста операције (BCS у односу на мастектомију) није утицала на QoL у дуготрајном праћењу, али жене млађе од 50 година су пријавиле мање психолошких поремећаја када су имале BCS у односу на жене код којих је урађена мастектомија. *Dorval* и сар. (176) су показали да су то еквивалентни третмани што се тиче укупног QoL. Процена је укључивала физичко здравље, функционални статус и психолошке и социјалне димензије. Међутим, додатна анализа података је открила да млађе пацијенткиње са карциномом дојке (<50 година) имају мање стреса након BCS у односу на мастектомију.

2. Утврђивање разлика у квалитету живота жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења

Истраживање утицаја хирушке интервенције на QoL пацијенткиња са карциномом дојке испитивано је у великом броју студија.

Године 1980. *EORTC-BCCG* је покренуо мултицентрично рандомизовано клиничко испитивање, упоређујући модификовану радикалну мастектомију (MRM) са поштедном операцијом дојки (BCS) у I и II стадијуму карцинома дојке. Укључене су 902 пацијенткиње у периоду 1980 - 1986.г. а главни циљ истраживања је био одређивање укупног преживљавања. Пацијенткиње се прате и даље и до данас, укупно преживљавања и проценат локалних рецидива не показује статистички значајну разлику између ове две групе испитаница. Истовремено, ова мултицентрична студија је једна од највећих евалуација QoL у раном карциному дојке са фокусом на слици тела, страху од релапса (поновне појаве) болести, задовољству лечењем и козметичким резултатима. Резултати су показали сигнификантан бенефит у слици тела пацијенткиња које су имале BCS у односу на пацијенткиње са MRM, што је у сагласности са већином објављених публикација. У истраживању *Kiebert-a* и сар. (177), код 10 од 12 студија које су испитивале ефекат оперативног лечења на слику тела нађена је позитивна корелација у

погледу слике тела и BCS а у истраживању *Schover*-а и сар. (178), 8 од 12 испитаних студија показало је идентичне резултате.

Исти аутори су истраживали и страх од релапса болести у зависности од врсте оперативног лечења. Резултати су показали да се жене са MRM и даље плаше релапса болести у истом степену као и жене код којих је урађена BCS. Могуће објашњење пружили су *Aaronson* и сар. (175) који су сугерисали да физички изглед повезан са мастектомијом може послужити као свакодневни подсетник на опасност од карцинома. Ово је можда последица чињенице да је утицај дијагнозе карцинома дојке који жене осећају одмах после операције много већи од ефеката операције. У овој студији, група жена које су прошле конзервативну хирургију имала је виши скор у домену социјалног функционисања у односу на групу жена које су прошле мастектомију, са или без непосредне реконструкције. (179)

Свеукупно задовољство третманом је индиректно процењено одговором на питање да ли би изабрале исти третман уколико би поново био неопходан. Велике разлике су примећене између BCS и MRM групе; три четвртине пацијенткиња BCS групе и половина пацијенткиња MRM групе, поново би изабрале исти третман. Ови резултати, указују на веће задовољство лечењем у BCS групи, и у складу су са резултатима *Aaronson*-а и сар. (175)

Shouman AE и сар. (145) су показали да међу испитиваним пацијенткињама, тип хируршке интервенције није значајно утицао на QoL, осим код специфичних домена модула за карцином дојке. Њихов скор је био бољи код пацијенткиња код којих је урађена BCS. Сличне резултате публиковао је *Montazeri* (180) током свог истраживања у периоду од 1974. до 2007. године, са разликом да су пацијентиње са мастектомијом у поређењу са пацијенткињама са учињеном BCS, пријавиле лошију слику тела и осећај атрактивност. *Ibrahim* и сар. (181) и *Schou* и сар. (182) показали су да је QoL био нижи код пацијената са мастектомијом захваљујући слици тела, али није утицао на укупан QoL. Већина пацијенткиња приписује физичко и функционално погоршање адјувантној хемотерапији или радиотерапији и њиховим нежељеним ефектима, а не хируршкој интервенцији (181).

У студији *Renata FS* и сар. (183) поред праћења QoL, истраживани су и специфични аспекти везани за операцију карцинома дојке као што су појава лимфедема

руке, смањени покрети рамена и задовољство естетским исходом. Резултати показују да BCS и MRM са примарном реконструкцијом дојке имају сличне резултате у односу на QoL и задовољство операцијом, као и да су симптоми рамена и фреквенција лимфедема руке сличне у обе хируршке групе.

У студији *Rowland JH* и сар. (184), дисфункција руке и проблеми са комуникацијом имали су снажну и конзистентну повезаност са лошијим QoL. Сваке године, проблеми са руком су били већи /до четири пута повезани са лошијим QoL/ уз позитивну корелацију броја уклоњених лимфних нодуса и симптома руке. Већина истраживача се слаже, да је перцепција проблема пацијената важнија у односу на клиничка мерења. Надаље, истиче се и значај комуникације са пацијентима који повећава вероватноћу откривања проблема.

Резултати студије *Bantema-Joppe EJ* и сар. (73) која је пратила QoL код пацијенткиња са BCS и примењеном радиотерапијом, показали су да су у првој години након радиотерапије код младих жена снажно погођени следећи домени QoL-обављање дужности, емоционално функционисање, когнитивно функционисање, а бол и малаксалост код старијих пацијенткиња. Промене на скалама симптома за бол и малаксалост су клинички најрелевантније и током времена, забележено је значајно побољшање у свим старосним групама. Наведени резултати су у корелацији са резултатима других студија. *Goldstein* и сар. (185) су истраживали малаксалост код 218 пацијената са карциномом и закључили су да је малаксалост након лечења карцинома дојке уобичајена, али генерално и „позив за помоћ“. Нађене су разлике у малаксалости између пацијенткиња млађе и старије животне доби. Али, резултати мултиваријантне анализе показују да 6 месеци након комплетирања адјувантног лечења старост више није фактор ризика за малаксалост.

Аутори *Bantema-Joppe EJ* и сар. (73) су објавили да су млађе пацијенткиње током три године праћења имале боље сексуално функционисање у поређењу са старијим пацијенткињама, али без значајне разлике у односу на референтну популацију здравих жена. Одмах након радиотерапије, сексуално функционисање се значајно разликовало између старосних група, али за разлику од скоро свих других домена QoL, нису забележене никакве промене током времена у било којој старосној групи. Наведени подаци могу се објаснити одсуством системских ефеката радиотерапије као и минималним физичким променама пацијенткиња током примене овог вида лечења.

У студији *Shouman AE* и сар. (145) физички домен је био најизраженији домен погоршања QoL пацијенткиња са карциномом дојке. Функционални домен / обављање дужности/ био је највише погођен у студијама *Al-Naggar RA* и сар. (167), *Shen FR* и сар. (186) и *Pandey* и сар. (165). Разлика између наведених резултата студија највероватније је условљена немогућношћу египатске пацијенткиње да се суочи са нежељеним ефектима третмана и физичком неспособношћу да изврше или доврше своје дневне задатке. Све ово чини физички домен најнеугоднијим међу свим доменима QoL, али други утицаји региона попут верске праксе и молитве помажу им да прихвате своју болест и свој живот.

Weruska AC и сар. (37) је истраживала утицај физичког, социјалног, когнитивног и емоционалног функционисања на QoL. У вези физичког функционисања показане су статистички значајне разлике између процене пацијената о њиховом физичком стању; најбоље физичко функционисање имали су пацијенти након BCS. Што се тиче социјалног функционисања показана је такође, статистички значајна разлика између процене пацијената о њиховом друштвеном функционисању. Млађе жене су процениле своје сексуално функционисање лошије од старијих жена. Анализа резултата открила је и статистичку значајност у корелацији између процене сопственог изгледа пацијената и њиховог брачног статуса. Изненађујуће је то што су након BCS неудате пацијенткиње оцениле да је њихов изглед бољи у односу на удате пацијенткиње. У овој студији, неколико симптома је значајно погоршало QoL пацијената: несаница, малаксалост и финансијски проблеми.

Сличне резултати добили су и други истраживачи у дуготрајним студијама. (178, 179)

Пацијенткиње су након мастектомије негативно оцениле функционисање руке на оперативној страни, у поређењу са женама након BCS у студији *Weruska AC* и сар. (37) Компликације хируршке интервенције укључују: оштећење сензитивности у зони оживљавања, појаву фиброзе и контрактура која ограничава покретљивост раменог зглоба, као и лимфни едем. И *Ashing-Giwa K* и сар. (162) су објавили смањену функционалност и чешће болове руке на страни операције код жена са учињеном мастектомијом. Приказана студија *Weruska AC* и сар. (37) је такође показала да је код жена након мастектомије забележен већи степен анксиозности и депресије, јер физичке промене су пропраћене негативним менталним променама: жене су се осећале несавршеним и имали су такозвани комплекс „делимичне жене”. Потврђено је да су анксиозност и

депресија код пацијената након хируршких процедура биле не само особине личности пацијената, већ и непријатни феномени који прате дневну борбу пацијената са болешћу.

На основу добијених резултата у нашем истраживању, утврђено је да постоји статистички значајна промена у свакој димензији QoL након хируршке интервенције. Највећи пад просечних вредности је у димензијама когнитивне и социјалне функције.

На основу добијених резултата, утврђено је да су све разлике осим димензија мучнина и повраћање, отежано дисање и затвор статистички значајне. Наиме, код статистички значајних разлика постоји повећање просечних вредности након операције, осим у случају дијареје (где просечна вредност пада након операције).

Процена QoL је најбоље представљена као јаз између стварног функционалног нивоа појединца и његовог или њеног идеалног стандарда. (187) Већина студија о QoL је из развијених земаља запада. У студији *Teo I* и сар. (188) праћено је физичко и емоционално функционисања код пацијената са карциномом дојке непосредно након лечења. Показано је да млађе пацијенткиље имају боље физичко функционисање, али и лошије емоционално функционисање у поређењу са старијим. (188, 189) Праћењем QoL током времена, закључено је да се наведени домени побољшавају 6 - 10 година након дијагнозе карцинома дојке. (190)

У азијској популацији, културне и обичајне особености региона, као што је употреба традиционалне медицине, могу ограничити генерализованост резултата студија о QoL код пацијенткиња са карциномом дојке. (148, 191) Поред тога, у тренутку дијагнозе азијски пацијенти су већином млађег животног доба и вишег стадијума болести.

Две студије спроведене у Кореји (192, 193) проучавале су QoL између пацијенткиња са карциномом дојке и опште популације у две временске тачке, одмах након дијагнозе и након годину дана. Резултати њиховог истраживања су показали да је општа популација имала већи здравствени статус у обе временске дистанце. Обављање дужности, когнитивно и социјално функционисање били су нижи, док су нивои малаксалости и финансијске тешкоће били виши код пацијенткиња са карциномом дојке у односу на општу популацију. Недостатак социјалне подршке повезан је са лошијим QoL у азијским земљама. Ова студија је показала да су бољи QoL имали пацијенти којима је омогућена организованија социјална подршка (обезбеђивање потребних информација, приступ услугама медицинске сестре за негу дојке ...).

У многим истраживањима је потврђено да се већина варијабли QoL не разликује у односу на хирушку интервенцију. (193, 194, 195, 196, 66, 178) У домену симптома, вреднованим EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23, нађене су разлике међу хируршким групама /BCS у односу на MRM / само за скалу диспнеа. Код пацијенткиња са BCS демонстрирана је супериорност у перцепцији слике тела у односу на жене подрвгнуте мастектомији, што није потврђено у групи жена са реконструкцијом дојке. (66, 203) Резултати студије *Lee C* и сар. (197) показују и важност социјалне подршке женама подрвгнутим операцији дојке, посебно важност породице и пацијенткињи значајних особа. Женама које су се одлучиле за реконструкцију након мастектомије, социјална подршка је била важан фактор задовољства њиховом сликом тела након спроведене операције дојке.

У студији *Holland F* и сар. (198) показана је варијабилност искуства жена које доживљавају релативно сличан животни догађај. Неке жене су пријавиле развијање повећане снаге и самофикасности после операције и одбациле главне идеале лепоте, наводећи да се поносе на ожиљке. Генерално, младе жене су позитивније виделе промене тела. Стога је важно да здравствени радници не очекују хомогене одговоре код жена које су имале мастектомију, да би пружили прилагођену подршку ако и када је то потребно.

На основу наведеног, издваја се неколико кључних питања након постављања дијагнозе карцинома дојке.

-Прво питање је однос „жеље за животом и смањене естетике“. У раним фазама болести, од дијагнозе до мастектомије, приоритет је дат жељи за животом. То је доказано кроз изјаве о преживљавању које су важније од изгледа. Жене су желеле да одстране карцином и касније размишљају о естетици. Оне су се дистанцирале од болесног дела груди, који су посматрали одвојено од себе, користећи речи као што су „ствар“ и „карцином“. Аутори *Holland F* и сар. (198) описали су тенденцију менталног одвајања од делова тела, за који се види да је „оштећен“. Велики утицај имају и медији који су усмерени на жене лечене од карцинома дојке као активне „преживеле“, а не пасивне „жртве“ и доводе у питање релевантност традиционалног фокуса на женске дојке као естетске или сексуалне предмете.

Након саопштавања дијагнозе, млађе жене се већином фокусирају на преживљавање. Ово треба узети у обзир од стране консултаната у преоперативним

разговорима, како би се женама дале све потребне информације и довољно времена и простора да пажљиво размотре све опције, посебно одлуку о томе да ли ће се одмах извршити реконструкција.

Након мастектомије, многе жене су осећале да треба да прихвате нови идентитет тела и неке од њих су успеле да развију јаке нове идентитете тела. Неке од жена су одбациле идеју да изглед тела може бити важан а друге су имале прагматичан став и виделе ожиљке као резултат лечења који им је омогућио да преживе. На овакав начин, жене су представљане као војници који су преживели борбу против карцинома, што указује на добар ниво контроле и самоефикасности, што је повезано са бољим QoL. Аналогија са борбом често се види у медијским причама. Занимљиво је да се тако промовише став да је канцер екстерналан у односу на здраво тело.

За многе пацијенткиње, физички изглед је био важан као и у периоду пре операције, а неке су надокнађивале уочено смањење женствености повезано са уклањањем дојке кроз ношење одеће која наглашава њихове ноге. Повећање телесне тежине током системског лечења код неких је било важније него губитак дојке. У истраживању *Grogan S* и сар. (199, 200) жене су биле веома забринуте због тога што нису изгледале витке, док је 12 жена пријавило да је тежина била главна брига током лечења / услед примене лекова и ране менопаузе /. Ово је важна информација за оне који раде са младим женама након и током лечења карцинома дојке. Можда се уклањање груди може сакрити одећом, међутим, повећање телесне тежине и други утицаји лечења, као што је губитак косе због хемиотерапије, много се теже могу сакрити. Један од кључних налаза у овој студији био је степен варијабилности искустава и осећања жена о њиховим телима. *Tylka TL* (201) је показала да технике прихватања тела могу бити веома ефикасне у решавању овог проблема код здравих жена. Интервенције путем оглашавања у медијима могу омогућити женама да критикују културни притисак да буду витке, јер се о женама често суди по њиховом изгледу. (202)

Braun V и сар. (203) су показали да су пацијенткиње осећале да су њихови сексуални / интимни односи патили као резултат учињене мастектомије. Груди су већ дуго повезане са традиционалним концептима женскости и сексуализоване су у популарним западним медијима више него други делови женског тела.

У овој студији, показана је статистички значајна промена квалитета живота у доменима слике тела, сексуалног функционисања и уживања, перцепције будућности,

системских нежељених ефеката, симптома дојке и рамена. Просечне вредности у скоровима квалитета живота се смањују код слике тела, сексуалне функције и задовољства и будуће перспективе, као и нежељених ефеката системске терапије. Насупрот томе, постоји пораст просечних вредности код симптома дојке и руке. Једино узнемиреност због губитка косе нема статистичку значајност.

Даља истраживања би могла бити усмерена ка истраживању и разумевању како неке жене одржавају позитивну слику тела након промена тела - уклањање груди и повећање телесне тежине, док друге могу „мрзети” своје ново тело.

3. Утврђивање разлика у квалитету живота између жена старосне доби до 49. године живота и жена старосне доби 50 и више година са карциномом дојке пре и након хирушког лечења.

Промене у QoL пацијенткиња са карциномом дојке повезане су са њиховом старосном доби у тренутку дијагностиковања карцинома дојке, док модалитет лечења и последице лечења могу бити различите у зависности од старосне доби.

Weruska AC и сар. (37) су анализирали QoL оболелих од карцинома дојке у односу на старосну доб од 30. до 45. година и од 45. до 70. година. Значајна разлика нађена је у процени бољег „сексуалног функционисања” у групи болесника од 45-70. година након BCS али и мастектомије. Разлике су такође примећене у прогнози сопственог здравља пацијената. Пацијенткиње у доби од 30. до 45. година које су лечене или BCS или мастектомијом процениле су своју здравствену прогнозу лошије у односу на пацијенте у доби од 45. до 70. година, а и биле су више забринуте за будућност као и за могући утицај болести на породични живот и однос са својим партнером.

Утицај карцинома дојке на QoL пацијенткиња, посебно емотивне и социјалне категорије, анализиран је у раду *Gavric Z* и сар. (204) Анализиран је QoL код 161 жене са новодијагностикованим карциномом дојке и резултати су упоређени са старосно прилагођеним резултатима QoL опште популације, коришћењем упитника EORTC QLQ-C30 у време дијагнозе, 3 и 12 месеци постоперативно. Жене са карцином дојке постигле су значајно нижи QoL у смислу емоционалног, когнитивног и социјалног функционисања у време дијагнозе у односу на општу женску популацију у свим старосним групама.

У већини студија о QoL код пацијенткиња са карциномом дојке, млађе животно доба је било фактор ризика за слабији QoL и израженији стрес након лечења. (205, 206, 207, 66, 152) Друге студије указују да након одређеног периода праћења жена лечених различитим модалитетима, долази до побољшања QoL у свим доменима. У студији *Bantema-Jorpe EJ* и сар. (73), испитиван је значај старосне доби на QoL код пацијенткиња са карциномом дојке лечених радиотерапијом. Просечно праћење пацијенткиња је било 34 месеца (6 - 70 месеци) а налази су корелирани са холандском референтном популацијом која одговара узрасту. Нађено је побољшање у укупном QoL током времена, највише након иницијалног стреса сазнања дијагнозе малигне болести и прве фазе лечења. Код жена млађе животне доби, опоравак је био дужи него код жена старије животне доби, јер имају већу физичку флексибилност и присутан је већи капацитет за опоравак. *Chou AF* и сар. (63) показују побољшање QoL током времена у свим доменима, код пацијенткиња код којих је постављена дијагноза карцинома дојке са старосном доби од 49,8 година током праћења од 12 година. Закључено је да није било клинички значајних разлика између пацијенткиња лечених од карцинома дојке и жена исте старосне групе без историје карцинома дојке након 12 година од дијагнозе, у укупном QoL, физичком функционисању, емоционалном функционисању и малаксалости.

Анализирајући QoL пацијенткиња у овом истраживању није показана статистички значајна разлика у доменима „*global health*“ - опште здравствено стање, физичко функционисање, обављање дужности, емоционално и социјално функционисање, пре и после хирушког лечења између пацијенткиња млађе и старије животне доби изузев у категорији когнитивног функционисања пре хирушког лечења. Међутим, само хирушко лечење мења QoL пацијенткиња и млађе и старије животне доби у свим наведеним категоријама.

У нашој студији, анализом симптоматске скале код пацијенткиња лечених од карцинома дојке није показана статистички значајна разлика у односу на старосну доб пре и након хирушког лечења. Код свих анализираних пацијенткиња показано је да је хирушко лечење независтан фактор, статистички значајно повезано са финансијским тешкоћама, повећањем малаксалости, бола и несанице, а код пацијенткиња старије животне доби (50+ год.) и са губитком апетита и дијарејом. Хирушко лечење се издваја као узрок физичких и психичких промена код пацијенткиња са карциномом дојке. *Bennett B* и сар. (208) је истраживао малаксалост узроковану лечењем карцинома дојке код 218 пацијенткиња и закључио је да је малаксалост уобичајен физички симптом али и

генерално, позив за помоћ. На основу мултиваријантне анализе, нађено је да старија животна доб није била фактор ризика за малаксалост након више од 6 месеци по комплетирању адјувантног лечења карцинома дојке.

Анализом резултата наше студије добијених применом упитника EORTC QLQ-BR23, показано је да хирушко лечење мења QoL пацијенткиња млађе и старије животне доби у категоријама доживљаја тела, сексуалног функционисања, сексуалног уживања, перцепције будућности, симптома оболеле дојке и симптома рамена. Између пацијенткиња различите животне доби постоји статистички значајна разлика код доживљаја тела и перцепције будућности након хирушког лечења, а у категорији узнемирености због губитка косе пре хирушког лечења, што се може објаснити утицајем стреса који изазива сазнање о дијагностикованом карциному дојке.

Обим хирушког лечења, у зависности од тога да ли је урађена мастектомија у односу на поштедну хирушку интервенцију (квадрантектомија), има негативан утицај на сопствену слику о телу, сексуалне односе као и социјалне активности. (209) На основу наведеног, можемо рећи да дијагноза карцинома дојке представља и један од предиктора за настанак депресије. Познато је да и врста хирушког лечења доводи до смањења QoL и до тешкоћа у социјалном функционисању, будући да се у друштву фаворизује физички изглед и привлачност. (73, 210) Наведене промене у психичком аспекту могу имати утицај на свакодневни живот, односно могу утицати на социјални и радни аспект пацијенткиња оболелих од карцинома дојке. Такође, брачни статус, подршка породице и пријатела, образовање, занимање као и финансијска ситуација, представљају следећи низ фактора који могу имати велики утицај на QoL пацијенткиња.

Avis N и сар. (211) указали су на недостатак информација о могућим емотивним, социјалним и психолошким ефектима сазнања дијагнозе карцинома дојке у групи жена млађе животне доби. Испитиван је QoL код 202 жене са дијагностикованим карциномом дојке I-III стадијума болести, које су праћене 4-42 месеца након дијагнозе карцинома дојке и идентификовани су фактори који утичу на QoL. Резултати овог истраживања посебно су издвојили партнерске односе, сексуално функционисање и проблеме са сликом тела, који аутори објашњавају као разлоге због којих жене млађе животне доби теже прихватају дијагнозу карцинома дојке. Проблеми са партнером су нарочито важни јер су повезани са готово свим доменима QoL а нарочито, проблеми комуникације између партнера.

Важност стратегије суочавања са стресном ситуацијом дијагностиковања карцинома дојке анализирана је у многим студијама. (212, 213) Женама млађе животне доби које нису биле суочене са потенцијалном животном опасношћу, била је потребна помоћ у развоју вештина суочавања. Студија *Kerr-a* и сар. (214) показала је да су пацијенткиње млађе од 50 година оцилиле потребу за социјалном и психолошком помоћи важнијом у односу на старије пацијенткиње. Млађе пацијенткиње су биле мање задовољне информацијама о лечењу и последицама које настају у току и након завршетка лечења карцинома дојке, што сугерише да су им потребне додатне информације. Ово истраживање је указало да је млађим женама са карциномом дојке потребно више психолошких механизма прилагођавања на новонасталу ситуацију дијагностиковања малигне болести, него старијим пацијенткињама. (214, 215)

Bloom и сар. (206, 207) као и *Allen* и сар. (216) су циљано истраживали QoL млађих жена и пратили специфичне психолошке потребе и концепт живота током 12 месеци код 183 жене са карциномом дојке млађе животне доби у пременопаузи, ради детерминисања настанка аменореје у односу на примарни третман (студија *CAMS*). Аутори су показали да се издвојио психолошки дистрес код млађих жена који перзистира и много година након дијагнозе, што је посебно евидентно код најмлађих жена (доб између 25-34 године у време дијагнозе). Показано је да боље опште здравствено стање, „general health“, корелира са степеном едукације, бољим емоционалним и психолошким функционисањем, мањим коморбидитетима и непромењеним статусом менопаузе током примене терапијских модалитета. Есенцијалан је значај и емоционалног функционисања. Сазнање о малигној болести код жена млађе животне доби је било праћено великом стресном реакцијом. Жене старије животне доби су током живота и ранијих животних искустава развиле емоционалну отпорност, и бољу реакцију на сазнање о присуству малигне болести. Наведени аутори су закључили и да жене старије животне доби због основних коморбидитета или повећаних физичких ограничења имају слабије компензаторне механизме који су неопходни у току примене различитих модалитета лечења.

Резултати нашег истраживања су показали да постоји статистички значајна разлика између пацијенткиња млађе и старије животне доби у категорији сексуалног функционисања и уживања и да примена хирушког лечења није била повезана са наведеним категоријама. *Bantema-Joppe EJ* и сар. (73) су показали да и други модалитети лечења као што је радиотерапија, могу бити повезани са променом

сексуалног функционисања између три старосне групе, при чему је најбоље сексуално функционисање у најмлађој а најгоре, у најстаријој групи. За разлику од скоро свих других домена QoL, у сексуалном функционисању нису забележене никакве промене током времена у било којој старосној групи. Примена системског лечења често доводи до сувоће вагине и промена у сексуалном функционисању, али овде је контролисан системски третман и самим тим није имао утицаја на сексуалну функцију.

У студији *Ganz PA и сар. (217)*, истраживан је QoL стандардизованим упитницима код 691 пацијенткиње са карциномом дојке старије од 65 год., 3 месеца након операције и још 2 пута током годину дана. Резултати наведене студије показују висок степен физичког и емоционалног функционисања 3 месеца након операције карцинома дојке. Резултати нашег истраживања су показали да хирушко лечење код пацијенткиња са раним стадијумом карцинома дојке мења физичко, емоционално, когнитивно и социјално функционисање независно од старосне доби. Наведени резултати су у корелацији са резултатима других истраживања. (218) Резултати *Ganz PA и сар. (217)*, показују и да хемиотерапија без других специфичних видова лечења карцинома дојке са присуством већег броја коморбидитета, значајно погоршава физичко функционисање пацијенткиња старије животне доби. Код пацијенткиња старије животне доби због повећаног броја коморбидитета, погоршано је физичко функционисање три месеца након хирушког лечења, независно од обима хирушке интервенције и примењене РТ. Резултати су у складу са неколико студија које су испитивале физичко функционисање код старијих пацијенткиња са карциномом дојке. (218, 219, 220) Насупрот томе, код пацијенткиња млађе животне доби постоји већи пад физичког функционисања уколико је урађена поштедна операција са РТ или мастектомија, у односу на пацијенткиње код којих је урађена само поштедна операција. Код младих жена, карцином дојке може бити једина болест, што доводи до релативно брзих побољшања у физичком функционисању у месецима након почетног третмана. *Ganz PA и сар. (217)* истичу да када се узимају у обзир сви фактори у процени QoL након дијагностиковања карцинома дојке код старијих жена, обим хирушке интервенције има мањи утицај на промену квалитета живота него други фактори-емоционалне и социјалне димензије QoL. Године живота значајније утичу на промену физичке, емоционалне и социјалне димензије QoL него обим хирушке интервенције. Наша студија је показала да нема статистички значајне разлике у физичком функционисању између пацијенткиња млађе и старије животне доби, како пре тако и после операције, с обзиром да су

исључиво анализирани пацијенткиње са карциномом дојке без присуства коморбидитета.

4. Одређивање повезаности квалитета живота и степена депресије код жена са карциномом дојке пре и након хирушког лечења

Депресија је IV узрок дисфункционалности са тенденцијом доласка на II позицију до 2020. године, одмах након кардиоваскуларних болести. Преваленца депресије зависи од пола и година, тако да је највећа инциденца (14%) код жена између 33-44 године. Депресија се јавља и као нежељени ефекат других болести и често се не открива и не лечи адекватно. (221)

Присуство депресије значајно повећава дисфункције код пацијенткиња са карциномом дојке. (222) Досадашња литература указује да су сазнање о дијагнози малигне болести, операција и релапс болести, важни периоди за клиничку психолошку евалуацију и скрининг депресије, како би се правовремено започело адекватно лечење. (223) Неидентификована депресија код пацијенткиња са карциномом дојке значајно компромитује QoL. (224) Психоонколог је обавезан да открије и третира ове поремећаје, као и да се бави психолошким аспектима који укључују смањење женствености, сексуалности, страх од могућег стерилитета. Будући да третман депресије остаје најважнији фактор за побољшање QoL (225), све аспекте лечења депресије треба укључити. (226, 227)

Дефинисани су ризични фактори депресије који могу утицати на QoL, као што су малаксалост, податак о ранијој депресији или последња епизода депресије након дијагностиковања карцинома дојке, когнитивни ставови беспомоћности / безнадежности. (223, 228) Поред наведених, потребно је узети у обзир и следеће параметре: атрактивност, слику тела, сексуалност, значај менопаузалних симптома и присуство лимфедема руке. (229) Након саопштавања дијагнозе карцинома дојке, квалитет информација које пружају лекари и комуникација са пацијенткињама о забринутости и осећањима везаним за болест су два важна параметра за очување QoL. Многе студије су јасно показале да депресија смањује QoL, јер утиче на интерперсоналне односе, радни учинак, стрес и перцепције о здрављу и физичким

симптомима и самим тим, утиче на укупан QoL пацијенткиња (230, 231, 232, 233). Две студије (234, 235) показују да је депресија у корелацији са нижим QoL.

Weitzner MA и сар. (234) су проучавали присуство депресије код 60 пацијенткиња са карциномом дојке I-III стадијума болести које су биле без знакова болести током 5 година у односу на 93 пацијенткиње са новодијагностикованим карциномом дојке ниског степена ризика за релапс. Депресија је процењивана упитником *BDI (Beck Depression Inventory Scale)* и нађено је да је 15% пацијенткињама са карциномом дојке ниског ризика за релапс имало депресију. У обе групе, нађена је висока преваленца благе и средње депресије са сниженим QoL у свим пољима (нарочито сексуална активност), изузев породичног функционисања.

Код 691 пацијенткиње са карциномом дојке старије животне доби (> 65 година), *Ganz* и сар. (217) су испитивали психосоцијално прилагођавање 15 месеци након операције. Користили су упитник *MHI-5 (Mental-Health Inventory)* и показали утицај физичке, емоционалне и социјалне димензије на смањење QoL пацијенткиња, док се психосоцијална компонента QoL није мењала током времена. Истакли су и заинтересованост пацијенткиња са карциномом дојке за алтернативну медицину. (236) QoL може бити смањен постојањем ранијих стресних догађаја у животу, променом слике тела, сексуалних односа, финансијских проблема, анксиозним поремећајима и наравно, депресијом. (237) Депресија и нежељени ефекти лечења (хирургија, хемиотерапија, радиотерапија, хормонотерапија), повећавајући мучнину и осећај умора а смањењем когнитивне функције (тешко концентрисање), могу смањити укупан QoL. (238, 239)

У литератури нема података о утицају хирушке интервенције на промену депресивности. У нашој студији, анализирајући резултате скорa депресивности пре и након хирушке интервенције, показано је да је просечна вредност скорa *BDI* након хирушке интервенције готово два пута повећана и да је ова разлика статистички значајна ($t=-9,574$; $p<0,001$).

Аутори *Avis NE* и сар. (215) су у својим истраживањима објавили да варијабле болести као што су клинички стадијум или социодемографски подаци (образовање, брачни статус), осим млађег животног доба, немају негативан утицај на QoL. Процес лечења може бити трауматичан за жене са карциномом дојке које могу касније развити различите облике депресије и самим тим, погоршати QoL. *Deshields T* и сар. (240) су

процењивали депресију 3 и 6 месеци након завршетка лечења код 84 жене са карциномом дојке. Депресија и квалитет живота су мерени следећим инструментима: CES-D (*center for epidemiological studies-depression scale*) и FACT-B (*functional assessment of cancer therapy breast*). Њихови резултати показују:

- 51 (61%) пацијенткиња није била никада депресивна, што води бољем QoL;
- 3 (4%) пацијенткиња постаје депресивно и има лошији QoL;
- 8 (9%) пацијенткиња се опоравља од депресије-бољи QoL;
- 10 (12%) пацијенткиња остаје депресивно-лошији QoL;
- 12 (14%) пацијенткиња има недефинисане податке-лошији QoL.

За популацију жена са карциномом дојке и дијагностикованом депресијом, могу се применити многе психотерапеутске интервенције, као што су индивидуална психосоцијална подршка, група за подршку оболелима од карцинома, психолошка *online* подршка. (241, 242, 243) Све ове психосоцијалне интервенције се могу користити за лечење депресије, што води бољем укупном QoL. (244)

Студија *Mariam V* и сар. (245) пружила је податке о психолошком стресу код 99 пацијената са карциномом дојке током 18-месечног праћења, коришћењем валидираних мера анксиозности и депресије. Нађено је да је значајан број жена имао повишену анксиозност и депресију током 18-месечног праћења. Ово указује на то да код свих жене треба рутински спровести психолошки скрининг и да квалитетно лечење карцинома укључује и процес лечења 30% жена са карциномом дојке које имају психолошке поремећаје. Пацијенткиње са карциномом дојке које имају малаксалост или бол, ризичне су за развој депресије и треба их посебно прегледати. Малаксалост и бол су мерени коришћењем субскеале упитника EORTC-C30 а за истраживање анксиозности и депресије, коришћен је инструмент *HADS* (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Процена анксиозности и депресије код пацијената са карциномом дојке вршена је у три временске тачке. Иницијално мерење је урађено пре хистолошке верификације тумора, а након патохистолошке потврде карцинома дојке, пацијенткиње су праћене током времена-прво мерење је било након 3 месеца а друго мерење, годину дана након комплетирања лечења. Резултати показују да се анксиозност побољшавала током времена ($p < 0,001$), док је током 18-месечног праћења запажен значајан пад вредности за

депресију ($p < 0,001$). Озбиљна анксиозност је откривена код 38,4% а депресија код 22,2% пацијената током 18 месеци праћења.

Испитана је корелација између варијабли исхода (анксиозност и депресија), малаксалости и бола, уз контролу старости, образовања, брачног статуса и стадијума болести. Резултати су показали јаку корелације између малаксалости, болова, анксиозности и депресије.

Истраживањем предиктора анксиозности и депресије на 3-месечној процени, резултати регресионе анализе су показали да је малаксалост претходила анксиозности. Подизањем једне тачке на скали „малаксалости“ ризик од настанка анксиозности се повећао за 4% ($OR = 1.04$, $p = 0.001$). Утврђено је да је значајан фактор ризика за развој депресије била "малаксалост" ($OR = 1.04$, 95% $CI = 1.02-1.07$). Статус удовице је имао већи ризик за развој депресије ($OR = 1.83$) иако није забележен статистички значајан однос између депресије и брачног стања.

Бол је био најважнија варијабла за развој анксиозности у процени након 18 месеци ($OR = 1.02$, 95% $CI = 1.00-1.05$). Иако није статистички значајно, статус удовица је показао већи ризик од развоја анксиозности ($OR = 1.20$). Фактори ризика за развој депресије након 18 месеци су били „малаксалост“ ($OR = 1,06$, 95% $CI = 1,02-1,09$) и „бол“ ($OR = 1,05$, 95% $CI = 1,01-1,08$), док је показано да је живот без партнера је протективни фактор за развој тешке депресије ($OR = 0.02$, 95% $CI = 0.00-0.78$).

Резултати *Mariam V* и сар. (245) показују да три месеца након дијагностиковања карцинома дојке, пацијенти су имали ниже резултате оба психолошка поремећаја као и годину дана након завршетка њиховог лечења у односу на иницијалне вредности. Слично томе, студија из Сједињених Америчких Држава је показала да пацијенти са карциномом дојке имају ниже вредности анксиозности и депресије након 3 месеца третмана. (246) Докази сугеришу да су психолошки поремећаји код пацијената са карциномом дојке чести након саопштавања дијагнозе и примарног лечења, као и у релапсу болести. (247) Због тога, како би се спречио настанак психичких поремећаја, потребно је препознати проблем током читавог трајања болести и његовог лечења.

Резултати су показали да је 38,4% пацијената доживело озбиљну анксиозност и 22,2% имало озбиљну депресију. Друге студије су показале да су жене са карциномом дојке високо изложене развоју анксиозности и депресије током дужег периода након

завршетка лечења- студија спроведена у Њемачкој са периодом праћења 47 месеци. (238)

Резултати регресионе анализе показали су да би „малаксалост” био значајан фактор ризика за развој анксиозности и депресије након 3 месеца праћења. Након 18 месеци праћења, развијање анксиозности значајно је предвиђао симптом "бола", док су главне детерминанте развоја депресије биле „малаксалост и бол”. Уопште, малаксалост је проблематично питање код пацијената лечених од карцинома дојке, који је у вези са физичким, психолошким, социјалним и когнитивним факторима. (248)

Осим тога, резултати истраживања указују на то да је бол предиктор веће узнемирености и депресије у периоду од 18 месеци. Објашњење таквих резултата може бити чињеница да су страхови од прогресије болести и реалности живота са карциномом дојке у великој мери повезани с перципираним симптомима болести и спроведеног лечења, као и физичком и менталном променом QoL. И друга истраживања показују да су „бол и малаксалост“ били значајни предиктори анксиозности и депресије код пацијената са карциномом дојке. (249)

Умор се све више препознаје као један од најчешћих и узнемирујућих нежељених ефеката лечења карцинома. (246, 250) Процене распрострањености умора током лечења варирају од 25% до 99% у зависности од узорка студије и методе процене; у већини студија, 30% до 60% пацијената пријављује умерене или озбиљне симптоме умора. (250, 251)

Лонгитудиналне студије су показале повећање симптома умора код пацијенткиња са карциномом дојке које се лече радиотерапијом или хемиотерапијом. (252) За већину жена, енергија се враћа у години након завршетка лечења. (253) Међутим, мањи број пацијенткиња осећа умор годинама након завршетка успешног лечења. (254, 255) Студије које прате дуготрајно преживеле пацијенте са карциномом дојке, указују да приближно једна четвртина до једне трећине пацијената пријављује умор до 10 година након дијагнозе карцинома. (256, 257)

На основу извештаја пацијенткиња, умор везан за карцином је озбиљнији, трајнији и више онемогућава од „нормалног” умора због недостатка спавања или прекомерне напетости. Заиста, студије су потврдиле да интензитет и трајање умора код пацијенткиња са карциномом дојке је знатно већи од контролне групе здравих жена и узрокује лошији QoL. (258, 259)

Већина истраживања везе депресије и умора код ових пацијенткиња показује да депресија може повећати осећај умора током и након лечења карцинома. (260) Међутим, постоје и докази да се умор јавља независно од депресије. (206, 207) Коначно, умор је у корелацији са поремећајима сна и болом код пацијената са карциномом мада узрочне везе између ових симптома нису утврђене. (256, 258)

Демографски и медицински фактори су такође повезани са умором код пацијенткиња са карциномом дојке. Пацијенткиње са нижим приходима, које живе саме, имају коморбидитете и већи индекс телесне масе, пријављују већи степен умора. (254, 256, 261)

Неколико студија је истраживало спавање код пацијената са карциномом дојке у односу на контролну групу здравих жена. *Carpenter JS* и сар. (262) су показали да су жене са дијагнозом карцинома дојке имале значајно краће трајање спавања од контролне групе здравих, иако је укупан квалитет спавања био сличан у обе групе. Резултати других истраживања нису указали на разлику у квалитету спавања између пацијената са карциномом дојке и контролне групе здравих жена. (263)

У спроведеном истраживању вршена је корелација *BDI 1* и *BDI 2* са димензијама квалитета живота (1 са димензијама пре и 2 са димензијама после хирушке интервенције). Корелационом анализом је утврђено да постоје значајне корелације између *BDI* и димензија *QoL*, осим када је у питању опстипација, дијареја и сексуална функција после хирушке интервенције, симптоми груди и руке пре интервенције, као и нелагода због губитка косе пре и после хирушке интервенције.

У неким студијама испитивана је веза између брачног статуса, *QoL* и депресије. (264, 265, 266). *Mariam V* и сар. (245) су утврдили да је „бити сам” заштитни фактор за развој психолошких потешкоћа док је код удовица показан већи ризик. Међутим, није било значајнијих односа између брачног статуса и ризика од тешких психичких поремећаја, осим код неудатих пацијенткиња на 18-месечном праћењу, где су показали значајно смањен ризик од депресије. Ово се може објаснити чињеницом да су жене које живе саме и удовице имале мање бриге у погледу породичне и друштвене одговорности. (245)

Показано је да су друштвене везе фактор који је обрнуто повезан са ризиком од смртности од карцинома дојке и да независно предвиђа здравствени *QoL* код жена са карциномом дојке. (264, 265) Чак и студије су известиле да су анксиозност и депресија

повећани код пацијенткиња са карциномом дојке које нису у браку. (266) Алтернативно, удате жене са дијагнозом карцинома дојке могу бити више изложене брачним обавезама. Преглед литературе о овој теми указује на то да већина брачних односа остане стабилна током болести пацијенткиње, а уколико дође до развода брака, распад је највероватнији удружен са другим тешкоћама. (267) Поред тога, утврђено је да виши стадијум болести предвиђа већи ризик од развоја психолошких потешкоћа у процени од 3 мјесеца и депресије на процену од 18 месеци.

У нашој студији, анализирајући утицај живота са партнером на депресију и QoL пре и после хирушке интервенције, види се да нема статистички значајних разлика између група по депресивности и QoL. Једино, постоји значајна разлика у промени депресивности и QoL у свакој од испитиваних група посебно.

Униваријантна логистичка регресиона анализа са животом са партнером као зависном варијаблом и скоровима депресије и QoL као независном варијаблом, показује да је једино физичка функција после хирушке интервенције на самој граници конвенционалног нивоа значајности.

Mariam V и сар. (245) су показали да није било значајнијих статистичких односа између образовања и психичких поремећаја. У 18 месеци праћења, жене са основним образовањем показале су већи ризик за развој анксиозности, док су „неписмени” имали већи ризик за развој депресивности. Међутим, нису забележене значајне асоцијације. (245) Слично томе, утврђено је да је нижи степен образовања предиктор психолошких коморбидитета код пацијената са карциномом дојке. (268) Чињеница је да су пацијенти са вишим нивоима образовања свеснији своје болести и аспеката лечења.

Анализирајући утицај образовања на депресију и QoL пре и после хирушке интервенције, утврђено је да нема значајних разлика између образовних група по QoL. Само када је у питању физичка и емоционална функција након операције, разлика је близу конвенционалног нивоа значајности. Такође, нема разлике у промени вредности QoL између испитиваних група. Једино, утврђена је статистички значајна промена QoL у свакој од димензија за сваку групу посебно, односно QoL се мењао, али слично у свакој испитиваног групи. Што се тиче депресивности, нема статистички значајне разлике између образовних група како пре тако и после хирушке интервенције. Постоји статистичка значајност скова депресивности пре и после хирушке интервенције у свакој образовној групи посебно.

Униваријантна логистичка регресиона анализа са образовањем као зависном варијаблом и скоровима депресије и QoL као независном варијаблом је показала да су физичка функција и емоционална функција пре хирушке интервенције једина обележја посматрања које су близу конвенционалног нивоа значајности.

У неколико студија пресека (269, 66, 206, 207, 270), коришћени су разноврсни регресиони модели за испитивање које карактеристике учесника (независна варијабла) су повезане са нижим или вишим резултатом QoL (зависна варијабла). Постојање већег броја физичких симптома, као што су бол у дојкама, коморбидитети или сексуална дисфункција повезан је са лошијим QoL. (269, 66, 206, 207) Већа друштвена или емоционална подршка била је повезана са бољим QoL. (207, 270) Бити запослен, мањи број дана одсуствовања са посла након дијагнозе и суочавања са карциномом дојке кроз позитивно когнитивно реструктурирање, повезано је са бољим физичким или менталним QoL. (66) У неколико студија које су анализирале промене у QoL током времена, побољшани су различити аспекти физичког и менталног QoL код младих преживелих од карцинома дојке. (245)

Нашим истраживањем утицаја прихода на QoL и депресивност пре и после хирушке интервенције, утврђено је да нема статистички значајних разлика између група. Једино, разлика је близу конвенционалног нивоа код депресивности и физичке функције пре хирушке интервенције. Утврђено је и да се QoL значајно мењао у оквиру сваке групе посебно.

Униваријантна логистичка регресиона анализа са приходима као зависном варијаблом и скоровима депресије и квалитета живота као независном варијаблом показује да *BDI* и физичка функција пре хирушке интервенције обележја посматрања која су близу конвенционалног нивоа значајности.

Анализа *BDI* пре и после хирушке интервенције је урађена у односу на карактеристике пацијената и значајна разлика нађена је једино у односу на радни статус пацијената.

Депресивне симптоме (као што су депресивно расположење, кривица, безвредност, безнадежност, губитак сна, психомоторна ретардација и поремећај апетита, који се процењују стандардизованим клиничким проценама депресије) обично су пријавили пацијенти са карциномом дојке млађе животне доби. (269, 271, 206, 272, 273). Четири студије (269, 273, 274) пријавиле су средње оцене са различитим стандардизованим

мерама CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Wong-Kim EC* и *Bloom JR* (274) су објавили да је њихов резултат (mean score = 16,8, SD = 4,02) изнад средње вредности дефинисане за клинички значајни депресивни синдром (CES-D score \geq 16). Средњи CES-D резултати су нижи у истраживањима *Ganz* и сар. (269) (mean (SD) = 11,2 [10,1]) и *Casso D* и сар. (205) (Mean (SD) score = 11,8 [10,6]). Међутим, треба напоменути да је у тренутку дијагнозе карцинома дојке код најмлађе старосне групе у обе студије (25-34 године код *Ganz* и сар. (269) и 45-49 година код истраживања *Casso D* и сар. (205) пријављен највиши ниво депресивних симптома. *Ganz* и сар. (269) и *Gorman JR* и сар. (273) су објавили да је 26% и 18% њихових учесника имало клинички значајне депресивне симптоме (тј. CES-D резултат \geq 16 или CES-D short form (SF) score \geq 0,06 (4,73)).

Депресивни симптоми су мање изражени у општем узорку белих жена старости 28-40 година (mean [SD] CES-D score = 9,6 [7,5]); 17,7% жена има клинички значајне депресивне симптоме (CES-D score \geq 16). Депресивни симптоми су такође мање изражени на узорку жена од 50-96 година старости (mean [SD] CES-D score = 8,7 [7,2]), са 15% жена испод *CES-D short form* за клинички значајне депресивне симптоме. (109)

Неколико истраживача створило је моделе за испитивање независних фактора повезаних са депресивним симптомима након дијагнозе. *Bloom JR* и сар. (271) и *Wong-Kim EC* и *Bloom JR* (274) открили су да су самопоштовање и емоционална подршка негативно повезани са депресивним симптомима. Модел који је описао *Bloom JR* и сар. (271) такође укључује лоше физичко функционисање, а модел описан од стране *Wong-Kim EC* и *Bloom JR* (274) идентификовао је млађе доба као независну варијаблу, која је била повезана са више депресивних симптома. *Bloom JR* и сар. (271) указују да су интрузивност болести (дефинисана као поремећај активности свакодневног живота) и брига о будућности повезани са већим депресивним симптомима. Штавише, виши нивои интрузивности болести су посредно утицали на однос тежине болести, слике тела, поремећаја симптома и бола због већих симптома депресије. Друга студија, *Wong-Kim EC* и *Bloom JR* (274) је открила да је телесни бол повезан са већим депресивним симптомима. У другом моделу (273), репродуктивна забринутост је била позитивно повезана са више депресивних симптома, док је боље физичко здравље и већа социјална подршка била заштитни фактор.

Ревизијални чланак *Anderson JH* и сар. (275) објавио је истраживања код млађих жена (<51 година) са карциномом дојке, са фокусом на три категорије исхода: QoL, психосоцијалне последице менопаузе и симптоми и проблеми везани за фертилност, као и исходи понашања везани за повећање телесне тежине и физичку активност. Анализом 28 публикованих радова донето је неколико закључака у вези са стањем младих жена у односу на наведене циљеве истраживања. Целокупан QoL је компромитован код млађих жена са карциномом дојке (са менталним насупрот физичком функционисању домена QoL који су највише погођени), а истакнута је анксиозност око будућности и страх од поновне појаве карцинома. Што се тиче психосоцијалних исхода, депресивни симптоми су се појављивали код млађих жена, а нарочито у најмлађој старосној групи (нпр. <35 година), у поређењу са општом популацијом жена без карцинома у одговарајућим старосним групама. Код 33% -73% млађих жена примећени су симптоми везани за перименопаузу (нпр. вазомоторни симптоми и сексуални проблеми). Питања о плодности била су најважнија за жене које су желеле децу. Повећање телесне тежине представљало је забринутост за млађе жене са карциномом дојке, а неки докази указују на то да повећање телесне тежине може бити посебан проблем за младе жене, иако методолошке особине између студија доносе коначне закључке о повећању телесне тежине.

Важно је размотрити међусобне односе између ова три домена. Конкретно, депресија и анксиозност могу утицати на физичку активност и повећано узимање хране, што доводи до повећања телесне тежине. Међутим, повећање телесне тежине и физичке промене погођене променом статуса менопаузе, могу допринети психолошком стању пацијенткиње. Ова сазнања указују на потребу да се сви фактори узму у обзир када се разматра утицај карцинома дојке и његовог лечења на жене млађе животне доби.

Већина доступне литературе млађих жена са карциномом дојке су студије пресека, пружајући углавном асоцијације која могу или не морају бити узрочне, мада неколико студија пружа неке информације о предикторима ових главних исхода. Када су у питању психосоцијални исходи, налази из једне групе (271, 274) открили су да жене које пријављују нижу емоционалну подршку, смањење самопоштовање, више проблема везаних за третман (нпр. бол, симптоми болести) и више интрузивних мисли везаних за карцином и осећања, такође пријављују више депресивних симптома. Симптоми везани за лечење, социјална подршка и посебне стратегије суочавања су такође повезани са општим QoL.

Свакако, врло стари (старији > 75 година) и веома млади пацијенти (старости <35 година) имају различите начина лечења карцинома. Млађе жене чине приближно 25% случајева случаја карцинома дојке у *SAD* годишње (тј. око 50 000 жена ≤50 година). Кумулативно, ове младе жене које имају дуг животни век, преживеле су карцином дојке са пуно физичких и емоционалних последица, као и штетне ефекте на репродукцију. Дуги животни век за ове млађе жене пружа прозор могућности за превенцију карцинома и промоцију здравља.

У овом истраживању, анализирајући *BDI* пре и након хирушке интервенције између старосних група (≤49 и 50+) види се да је разлика статистички значајна, када је у питању промена вредности *BDI* по испитиваним групама. Али, не постоји значајна разлика између испитиваних група по *BDI* пре хирушке интервенције, након хирушке интервенције, као ни по промени *BDI*.

Анализирајући утицај религиозности на депресивност и QoL пре и после хирушке интервенције, утврђено је да постоји значајна статистичка разлика између испитиваних група по *BDI* и емоционалној функцији после хирушке интервенције. Али, интересантно је да су разлике пре-после у свакој димензији посебно значајне у групи религиозних, док су у групи атеиста значајне само када је у питању обављање дужности и когниција, а близу ковенционалног нивоа код емоционалног функционисања.

Мултиваријабилна логистичка регресиона анализа са религиозношћу као зависном варијаблом је показала да ниједан од предиктора није значајан.

5. Утврђивање потреба за психосоцијалном подршком код жена са карциномом дојке

Као што је већ изнето, социјална подршка је мултидимензионални концепт састављен од емоционалне, информацијске и инструменталне подршке. Емоционалну подршку пацијенти највише прижељкују јер омогућава повећање самопоуздања и смањење осећаја беспомоћности.

Забринутост о „животу након лечења“ најчешће се јавља месецима до годинама након саопштавања дијагнозе карцинома дојке. Пацијенткиње често покушавају балансирати између радости преживљавања и трајних физичких симптома, промењених животних циљева, неизвесности и страха од поновног јављања болести. Такође, након

завршетка лечења, морају се борити са изазовима процеса опоравка који може бити праћен значајним здравственим проблемима. Међу млађим пацијенткињама са карциномом дојке, један од главних проблема је репродуктивни статус. Дискутовање о овим питањима и даље истраживање свих могућих опција, кључно је пре почетка лечења карцинома. Према литератури, већина пацијената са карцином дојке доживљава и тешкоће комуникације, малаксалост. (32)

Cazin K (276) је анализирао QoL пацијенткиња после операције карцинома дојке. У односу на осећај страха, у постоперативном периоду и нужним променама које следе, употпуности је задовољно 15% испитаника. Након завршетка болничког лечења највећи степен подршке пацијенти добијају од чланова породице (75% испитаника). Што се тиче добијања информација у постоперативном току лечења утврђено је да се пацијенти највише обраћају лекару (70% испитаника). Од испитаница које су пре оперативног лечења биле у радном односу, њих 75% се вратило на радно место. Потпуно задовољство у односима с члановима породице утврђено је код 82% испитаника, а друштвеним животом и односима с пријатељима 75% испитаника, сексуалним односима 35% испитаника а хобијима 43% испитаника. Добијени резултати показују да су пацијенти у задовољавајућој мери припремљени за наставак живота после оперативног лечења. Током преоперативне обраде задатак чланова здравственог тима је да код пацијента повећају ступањ самопоштовања и самопоуздања. Зато је потребно побољшати едукацијске програме у највећој мери.

Код пацијената који су оперативно лечени због малигне болести дојке, крајњи циљ побољшања и практичне употребе едукацијских програма јесте изједначавање степена QoL у постоперативном периоду с преоперативним степеном QoL.

У студији *Gavric Z (204)*, што је у корелацији са већином других, средња вредност резултата општег здравственог стања била је статистички значајно нижа у групи жена са карциномом дојке (29,5) него у контролној групи жена свих узраста (65,8). Резултати наведеног истраживања показују и да су симптоми у емотивној скали били распрострањенији код жена са карциномом дојке, са статистички значајном разликом у односу на контролну групу. Средње вредности емоционалне скале код жена са карциномом дојке (35.58 ± 25.15) биле су ниже него у контролној групи жена (70.7 ± 24.85). Средње вредности скале социјалне функције су значајно ниже код жена са карциномом дојке (37 ± 27.6) у односу на контролну групу (82.3 ± 23.8). На основу

резултата, емоционално и социјално функционисање било је статистички значајно мање у групи жена са карциномом дојке у односу на групу здравих жена. Више од 2/3 оболелих жена је рекло да је њихово физичко стање имало утицај на њихове друштвене активности, што је статистички значајна разлика у односу на 1/10 у контролној групи жена.

Gumus и сар. (277) су дизајнирали студију са циљем да анализира однос између психосоцијалног прилагођавања и безнађа у групи жена са карциномом дојке. Утврђено је да је ниво психосоцијалног прилагођавања низак код 63.3% жена а покушаји који повећавају наду самим тим представљају подршку за психосоцијално прилагођавање пацијената и играју кључну улогу у побољшању QoL.

У студији *Arndt* и сар. (152) показано је да нема разлике у општем здрављу QoL између пацијенткиња са карциномом дојке и контролном групом жена из опште популације. Међутим, откривено је знатно смањење QoL код жена са карциномом дојке у емотивном, социјалном и когнитивном функционисању и то претежно у млађем животном добу.

Проспективна студија *Schou*-а и сар. (182) је поредила QoL код жена са новодијагностикованим карциномом дојке са QoL опште женске популације. Праћени су бројни фактори (демографски, особине личности, учествовање у одлучивању о начину лечења, задовољство пруженим информацијама о лечењу), за која су претходна истраживања показала да утичу на QoL пацијенткиња са карциномом дојке. Урађена је мултиваријантна анализа са циљем одређивања која од наведених варијабли има најачи утицај на QoL годину дана после операције. QoL је оцењен са EORTC QLQ-C30 у време постављања дијагнозе, три и 12 месеци постоперативно. Жене са карциномом дојке су имале значајно ниже емоционално, когнитивно и социјално функционисање ($p < 0,01$) у време дијагнозе у односу на здраве жене и нижи ниво когнитивног ($p = 0,008$) и социјалног ($p = 0,009$) функционисања годину дана након операције.

Наши резултати показују да је већина пацијенткиња информисана о карциному дојке; две трећине пацијенткиња је упознато са постојањем Саветовалишта и учествовало би у раду истог. Нешто мање од половине сматра да стручно лице треба да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке. Само петина пацијената је користила стручну помоћ када је за то постојала стресна ситуација а код десетине пацијената стручно лице је упутило чланове породице

у саветовалиште. Највећи проценат је имао адекватно саопштење о дијагнози, као и доступност информација на питања од стране лекара. Половина је имала активну улогу у селектовању типа интервенције, а више од половине је имало потребу за неопходност постојања Саветовалишта за исхрану и помоћ телефоном.

Аутори *Engel J* и сар. (123) су показали да социоекономски фактори и сексуално понашање имају велики утицај на QoL пацијенткиња лечених од карцинома дојке. Истичу се и фактори који имају негативне ефекте на QoL, као што су губитак запослености и промена брачног статуса током процеса лечења карцинома, заједно са духовним и физичким проблемима. Због тога је важно концентрисати се на QoL пацијената након дијагнозе карцинома дојке и његовог лечења. Свест о обрасцима опоравка након лечења тек почиње да се појављује. Информације пацијената указују на пут којим лечени пацијенти решавају своје проблеме и дилеме о којима се раније није говорило, као и на средства која су потребна за остваривање психосоцијалног опоравка.

Аутори *Engel J* и сар. (123) су указали на социодемографске и клиничке карактеристике које су статистички значајне за одређивање општег QoL. Статистичка значајност је показана код пацијената различитих старосних група, нивоа образовања, прихода, радног статуса, подршке породице, духовних уверења. Пацијенткиње између 50 - 69. година, универзитетског образовања, са приходима већим од \$ 500.00 месечно, подршком породице и које су имале једно или двоје деце, имале су бољи општи QoL.

Физички домен је интегрисао седам ставки: активности свакодневног живота, зависност од лекова, енергија и умор, покретљивост, бол и нелагодност, спавање и одмор, као и радни капацитет. Значајне разлике у овом домену налазе се по старосној групи, нивоу образовања, приходу, примени радиотерапије и хормонске терапије у време истраживања ($p \leq 0.05$). Добијена је разлика од седам бодова у средњој вредности овог домена међу пацијенткињама млађим од 69 година са образовањем вишим од основног (Мед = 63), у поређењу са старијим пацијенткињама, нижег статуса образовања (Мед = 56). Такође, пацијенткиње са вишим месечним приходима имали су бољи скор физичког домена (Мед = 69) у поређењу са пацијенткињама са нижим месечним приходима (Мед = 63). Што се тиче клиничких карактеристика, пацијенткиње које су примале радиотерапију имале су бољи скор у односу на пацијенткиње које нису примале радиотерапију (Мед = 63 наспрам Мед = 56).

У психолошком домену нађено је више разлика међу социодемографским карактеристикама, нивоима социјалне подршке и духовним уверењима од остала три домена. Овај домен укључује слику и изглед тела, негативан осећај/позитивна осећања, самопоуздање, духовно веровање /религија/, размишљање, учење, памћење и концентрацију. И у овом домену показана је статистичка значајност ($p \leq 0.05$) између старосних група, нивоу образовања, приходу, подршци породице и пријатеља, броју деце и духовним уверењима. Од клиничких карактеристика, значајно разлика је пронађена код примене хормонског лечења. Пацијенткиње млађе од 69 година, са средњошколским или високошколским нивоом образовања, као и вишим месечним приходима имају боље резултате овог домена QoL (Мед = 69), у поређењу са одговарајућим категоријама (Мед = 63). Такође, оне жене које су имале пријатеље и друге видове подршке, више духовне нивое показале су бољи резултат (Мед = 69) у поређењу са резултатом пацијенткиња без подршке породице (Мед= 56). Пацијенткиње које су биле третиране хормонском терапијом (Мед = 69) пријавиле су разлику од седам бодова у односу на оне који никада нису имале овај вид лечења (Мед = 63).

Социјални домен обухвата ставке везане за личне односе, социјалну подршку и сексуалну активност. Приход, број деце, подршка породице, пријатеља и духовна уверења показали су статистичку значајност код овог домена ($p \leq 0.05$). Од клиничких карактеристика, значајна разлика је пронађена у примени хормонског третмана. Пацијенткиње са вишим приходима имале су бољи скор у односу на пацијенткиње са нижим приходима (Мед = 81 у односу на мед=75). Жене са подршком пријатеља имале су бољи резултат (Мед = 75) у односу на жене без подршке пријатеља (Мед = 69). Такође, пацијенткиње са хормонском терапијом имале су бољи резултат од оних које нису имале овај вид лечења (Мед = 75 наспрам Мед= 69).

Еколошки домен је везан за финансијске ресурсе, слободу, физичку сигурност, здравствену и социјалну заштиту, кућно окружење, могућности за стицање нових информација и вештине, могућности за рекреацију (слободне активности). Статистички значајне разлике ($p \leq 0.05$) су нађене код нивоа образовања, прихода, подршке породице, броја деце и религиозног статуса. Од клиничких карактеристике, значајна разлика је пронађена код хормонског лечења-пацијенткиње које су имале хормонску терапију имале су бољи резултат у односу на пацијенткиње без хормонског третмана (Мед=75 у односу на Мед= 69). Пацијенткиње са високим образовањем имале су 19 поена више у

односу на жене у другим категоријама образовања (Мед =75 у односу на Мед= 56). Такође, пацијенткиње са вишим приходима, подршком породице и које су биле хришћанске религије, имале су највише оцене на овом домену (Мед = 88).

Helgeson VS u Cohen S. (278) су показали да интервенције које укључују породицу и партнере имају за циљ побољшање комуникације и олакшавање изражавања потреба и осећаја пацијената и чланова породице. Њихови резултати су у складу са *Engel J* и сар. (123), који су открили да жене након мастектомије имају више ограничене улоге од оних у групи BCS. У домену симптома, вреднованим упитницима EORTC-C30 и QLQ-BR23, *Helgeson VS u Cohen S. (278)* су нашли разлике међу хируршким групама само за скалу диспнеа. Показано је да је у узорку италијанских жена BCS демонстрирао супериорност у перцепцији слике тела у односу на радикалну хирургију. Поред тога, жене са реконструкцијом дојке након мастектомије и жене које су имале BCS, имале су сличну перцепцију слике тела. (279) Резултати ове студије пружају разумевање важности социјалне подршке, посебно од породице и значајних других особа, за жене које су подвргнуте операцији дојке. Резултати показују да је за жене које су се одлучиле за реконструкцију послје мастектомије, социјална подршка од породице и значајних других особа, могла бити укључена у задовољство њиховом сликом тела након операције дојке.

Ова студија је имала нека ограничења. Конкретно, узорак је релативно мали и није познато у којој мери су жене имале избор у доношењу одлука о врсти хирушког лечења. Упркос ограничењима, налази указују на важност емоционалне подршке партнера и чланова породице у искуствима жена подвргнутим различитим видовима хирушког лечења. Слика тела је сложен, динамичан и вишедимензионални концепт који се развија у животу сваке жене. Као такав, не може се одвојити од размишљања о укупној личности пацијента, друштвеној и културној позадини, као и мрежи њених личних односа.

У нашем истраживању потврђена је статистичка значајност неколико варијабли. По питању опште информисаности испитаница о болести, статистичком анализом је утврђено да нема статистички значајних разлика између старосних група али, постоји значајна статистичка разлика између старосних група по начину дијагностиковања тумора, активној улози у селектовању типа интервенције, по броју посета и ранијем стресном искуству.

У погледу учествовања у раду Саветовалишта за карцином дојке, а утврђено је да постоји значајна разлика у промени испитиваних параметара у свакој испитиваној групи посебно. Исти резултати су добијени и код варијабле која испитује мишљење да ли би стручно лице требало да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке у односу на QoL пре и после операције. Међугрупним поређењима утврђено је да постоје значајне разлике у општем здравственом стању, физичкој и социјалној функцији пре хирушке интервенције. Такође постоји разлика између група по промени социјалне функције и општег здравственог стања (на самој граници конвенционалног нивоа значајности). Униваријантна логистичка регресиона анализа је показала да су варијабле GHS1, PF1 и SF1 статистички значајно повезане са мишљењем да ли би стручно лице требало да разговара са члановима породице о подршци. Варијабле GHS2, PF1, PF2 и RF2 статистички су значајно повезане са мишљењем о стручном лицу које је упутило чланове породице у саветовалиште или институције.

Униваријантна логистичка регресиона анализа са мишљењем да је неопходно постојање саветовалишта за исхрану као зависном варијаблом и скоровима депресије и QoL као независном варијаблом, показује да нема статистичке значајности у анализи повезаности између зависне варијабле и независних.

Мишљење да је неопходно постојање стручне помоћи телефоном 24 часа у односу на QoL пре и после хирушке интервенције, указује нас статистички значајну повезаност са GHS1 и SF1.

На основу добијених резултата утврђено је да постоји значајна корелација између броја посета и губитка апетита и узнемирености због губитка косе. Наиме, обе корелације су позитивне (повећање вредности једне прати повећање вредности друге варијабле), слабе су (на скали од 0 до 1 износе 0,175 и 0,236), али су значајне на нивоу 0,05.

Пре креирања мултиваријабилних модела, урађена је униваријабилна анализа са различитим зависним варијаблама у студији и свим осталим варијаблама као предикторима.

Зависне варијабле у наведеним анализама су: старост, живот у заједници, образовање, приходи, религиозност, учешће у раду саветовалишта, стручно лице које

треба да разговара..., стручно лице које упућује..., постојање саветовалишта за исхрану и телефонска стручна помоћ.

Независне варијабле у наведеним анализама су: старост, брачно стање, живот са партнером, деца, образовање, становање, запослење, приходи, информисаност о карциному, начин дијагностике тумора, адекватно саопштена дијагноза, доступност информација, активна улога у избору типа интервенције, искуство раније стресне ситуације, коришћење стручне помоћи у стресној ситуацији, упознатост са постојањем саветовалишта, упућеност од стране лекара, учешће у раду саветовалишта, стручно лице које треба да разговара..., стручно лице које упућује чланове породице..., број посета рођака или пријатеља, посете у односу на претходни месец, неопходност саветовалишта за исхрану, телефонска стручна помоћ током 24 часа, религиозност, стадијум болести, хистолошки градус, естроген рецептор, *HER2* статус, операција, дисекција аксиле, метастазе у регионалне лимфне чворове, породична анамнеза за карцином дојке, информације о постоперативној терапији, Бекова скала депресивности, општи упитник о квалитету живота (GHS, PF, RF, EF, CF, SF) и упитник о квалитету живота код пацијенат са карциномом, као и промене вредности скорова наведених упитника. Због великог броја категорија варијабла информације о постоперативној терапији није могла да буде коришћена у великом броју модела због малог броја пацијената у појединим категоријама (ако је број пацијената 0, онда није могуће урадити класичан логистички модел). Исти проблем, само у једном случају има варијабла посете у односу на претходни месец, естроген рецептор и доступност информација. Када је у питању варијабла брачно стање, сажимањем категорија и креирањем варијабле живи са партнером, овај проблем је превазиђен.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Истраживање је дизајнирано као клиничка, проспективна, опсервациона, аналитичка, нерандомизована студија, усмерено на истраживање утицаја болести на психосоцијални аспект квалитета живота жена са операбилним карциномом дојке. У овом истраживању дошло се до следећих закључака:

1. У овом истраживању је утврђено да је већина пацијенткиња информисана о карциному дојке, и да је две трећине пацијенткиња упознато са постојањем Саветовалишта за карцином дојке и учествовало би у раду истог. Међутим, само петина пацијената је користила стручну помоћ када је за то постојала стресна ситуација, а исти однос је и када је у питању упућеност од стране изабраног лекара, онколога или хирурга. Само код десетине пацијената је стручно лице упутило чланове породице у саветовалиште. Највећи проценат пацијенткиња је имао адекватно саопштење о дијагнози, као и доступност информација на питања од стране лекара.
2. Пре и након хирушког лечења, утврђено је да нема статистички значајних разлика између образовних група, статуса запослења и висине прихода код QoL жена са карциномом дојке.
3. Пре и након хирушког лечења, утврђено је да постоји статистички значајна разлика по свакој варијабли QoL, независно од партнерског односа.
4. Пре и након хирушког лечења, постоји значајна статистичка разлика између групе религиозних и атеиста по *BDI* и емоционалној функцији после хирушке интервенције. Разлике пре-после у свакој димензији су посебно значајне у групи религиозних, док су у групи атеиста значајне само када је у питању обављање дужности и когниција.
5. Проценом QoL применом EORTC QLQ-C30 упитника, након хирушког лечења, утврђено је да постоји статистички значајна промена у свакој димензији QoL а највећи пад је у димензијама когнитивне и социјалне функције.
6. Проценом QoL применом QLQ-BR23 упитника, утврђено је да су након хирушког лечења све разлике статистички значајне, осим димензија мучнина и повраћање, отежано дисање и затвор. Наиме, код статистички значајних разлика постоји повећање просечних вредности након операције, осим у случају дијареје (где просечна вредност пада након операције).

7. У овој студији, према процени QoL по QLQ-BR23 упитнику, показана је статистички значајна промена QoL у доменима слике тела, сексуалног функционисања и уживања, перцепције будућности, системских нежељених ефеката, симптома дојке и рамена. Просечне вредности у скоровима QoL се смањују код слике тела, сексуалне функције и задовољства и будуће перспективе, док постоји пораст просечних вредности код симптома дојке и руке. Једино узнемиреност због губитка косе нема статистичку значајност.

8. На основу добијених резултата утврђено је да је разлика значајна по брачном статусу, животу са партнером, броју деце, нивоу образовања, радном статусу и приходима у односу на старосне групе (≤ 49 и $50+$). Није било статистички значајних разлика о информисаности о карциному дојке између испитиваних старосних група. Статистичком анализом је утврђено да постоји значајна разлика по начину дијагностиковања тумора (код старијих учесталији самопреглед) као и да млађе пацијенткиње значајно чешће узимају активну улогу у селектовању типа интервенције.

9. Постоје статистички значајне разлике између старосних група по доменима QoL специфичним за карцином и доменима QoL специфичним за карцином дојке.

10. Хирушко лечење пацијенткиња са карциномом дојке утиче на промену свих категорија QoL независно од старосне доби, а нарочито у физичком и психолошком домену који иначе захтевају посебну пажњу и мултидисциплинаран приступ лечењу жена са карциномом дојке.

11. Анализа резултата скорa депресивности пре и након хирушке интервенције, показала је да је просечна вредност скорa *BDI* након хирушке интервенције готово два пута повећана и да је ова разлика статистички значајна.

12. Корелационом анализом је утврђено да постоје значајне корелације између *BDI* и димензија QoL, осим када је у питању опстипација, дијареја и сексуална функција после хирушке интервенције, симптоми груди и руке пре интервенције, као и nelaгода због губитка косе пре и после хирушке интервенције.

13. Утицај живота са партнером на депресију и QoL пре и после хирушке интервенције, показао је да нема статистички значајних разлика између група по депресивности и QoL. Једино, постоји значајна разлика у промени депресивности и QoL у свакој од испитиваних група посебно.

14. Анализирајући утицај образовања на депресију и QoL пре и после хирушке интервенције, утврђено је да нема значајних разлика између образовних група по QoL. Једино, утврђена је статистички значајна промена QoL у свакој од димензија за сваку групу посебно, односно QoL се мењао, али слично у свакој испитиваног групи. Што се тиче депресивности, нема статистички значајне разлике између образовних група како пре тако и након хирушке интервенције. Постоји статистичка значајност скова депресивности пре и после хирушке интервенције у свакој образовној групи посебно.

15. Истраживањем утицаја прихода на QoL и депресивност пре и након хирушке интервенције, утврђено је да нема статистички значајних разлика између група. Утврђено је и да се QoL значајно мењао у оквиру сваке групе посебно.

16. Анализа *BDI* пре и након хирушке интервенције је урађена у односу на карактеристике пацијената и значајна разлика нађена је једино у односу на радни статус пацијената.

17. Анализирајући *BDI* пре и након хирушке интервенције између старосних група (≤ 49 и $50+$) види се да је разлика статистички значајна, када је у питању промена вредности *BDI* по испитиваним групама. Али, не постоји значајна разлика између испитиваних група по *BDI* пре хирушке интервенције, након хирушке интервенције, као ни по промени *BDI*.

18. Анализирајући утицај религиозности на депресивност и QoL пре и након хирушке интервенције, утврђено је да постоји значајна статистичка разлика између испитиваних група по *BDI* и емоционалној функцији после хирушке интервенције. Али, интересантно је да су разлике пре-после у свакој димензији посебно значајне у групи религиозних, док су у групи атеиста значајне само када је у питању обављање дужности и когниција.

19. По питању опште информисаности испитаница о болести, утврђено је да нема статистички значајних разлика између старосних група али, постоји значајна статистичка разлика између старосних група по начину дијагностиковања тумора, активној улози у селектовању типа интервенције, по броју посета и ранијем стресном искуству.

20. Утврђено је да постоји значајна разлика у промени испитиваних параметара у свакој испитиваној групи посебно у погледу учествовања у раду Саветовалишта за карцином дојке, као и код варијабле која испитује мишљење да ли би стручно лице требало да

разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке у односу на QoL пре и након операције. Међугрупним поређењима утврђено је да постоје значајне разлике у општем здравственом стању, физичкој и социјалној функцији пре хирушке интервенције.

21. Мишљење да је неопходно постојање стручне помоћи телефоном 24 часа у односу на QoL пре и после хирушке интервенције, указује нас статистички значајну повезаност са GHS1 и SF1.

22. На основу добијених резултата утврђено је да постоји значајна корелација између броја посета и губитка апетита и узнемирености због губитка косе. Наиме, обе корелације су позитивне, значајне на нивоу 0,05.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Сања Владета Костић (девојачко Марковић), рођена 02. августа 1971. године у Крагујевцу, Република Србија.

Дипломирала на Медицинском факултету у Београду 1998. године са просечном оценом 8,89.

Специјализацију из области Интерна медицина завршила 2003. године на Медицинском факултету у Београду са одличним успехом (5).

Субспецијалистички рад на тему „Праћење варијабилности срчане фреквенце болесница са карциномом дојке лечених антрациклинским протоколом“, одбранила јануара 2015. године на Медицинском факултету у Београду са оценом 10 и стекла звање интерниста онколог.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала 2010. године.

Од 22.11.1999. године запослена на Медикалној онкологији Клинике за онкологију Клиничко болничког центра Бежанијска коса у Београду.

Члан је Лекарске коморе Србије, Српског лекарског друштва (СЛД), Удружења медикалних онколога Србије (УМОС) и Европског удружења онколога (ЕСМО).

Контакти: е - mail: skostic71@gmail.com

Адреса: Медикална онкологија Клинике за онкологију КБЦ Бежанијска коса, Аутопут бб, Београд.

7. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Рекмеzović Т. Epidemiologija raka dojke. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma dojke 2013; 2-3.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69–90.
3. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2015. Institut za zaštitu zdravlja Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, 2017; 43-5.
4. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG) et al, 2011.
5. Paterson Ch. Quality of life measures. The British journal of general practice 2010; 60(570): 53.
6. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, Naghavi M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. Lancet 2011; 378: 1461–84.
7. Kopans DB. Epidemiology, etiology, risk factors and survival from breast cancer. In: Breast imaging. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven; 2007. p. 78-120.
8. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. Breast Cancer Res 2011; 13(6): 223.
9. Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 721-40.
10. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction [Internet]. 2009. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
11. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med 2010; 152(7): 444.
12. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. J Am Med Assoc 2002; 287: 734-41.

13. Treinham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer causes control* 2000; 11: 533-42.
14. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(3): 293.
15. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK et al. *AJCC cancer staging manual*. Eighth edition. 2017.
16. AJCC 8th edition breast cancer staging system (Internet). 2018. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/Breast-Cancer-Staging.aspx>
17. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy* 2010; 10: 995-60.
18. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. July 29 2011.
20. Lewis F, Jackson P, Lane S, Coast G, Hanby AM. Testing for HER2 in breast cancer. *Histopathology* 2004; 45: 207-17.
21. Nešković-Konstantinović Zora. Vodič medikalnog lečenja karcinoma dojke. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma dojke 2013; 107-9.
22. Džodić R. Hiruške preporuke za dijagnostiku i lečenje karcinoma dojke. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma dojke 2013; 73-81.
23. Lyman GH, Giuliano AE, Smerfield MR, Benson AB3rd, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703.
24. Swenson KK, Nissen MJ, Leach JW, Post-White J. Case-control study to evaluate predictors of lymphedema after breast cancer surgery. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36: 185-93.

25. Nesvold IL, Dahl AA, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fossa SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol* 2008; 47: 835–42.
26. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1959–72.
27. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 2005; 98: 343–8.
28. Early Breast Cancer Trialist Collaborative group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-717.
29. Hortobahyi G. Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 2000; 88: 3073-9.
30. Goldhirsch. Expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Anal of oncology* 2011; 22: 1736-47.
31. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni LG. Antracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 185-229.
32. Jassem J, Pienkowsky T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic Krmpotic Z et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first line chemotherapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707-15.
33. Šušnjar S, Bošnjak S, Radulović S. Primena trastuzumaba u metastatskom karcinomu doјke. *Srp Arh Celok lek* 2001; 129(5-6): 147-52.
34. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 734-41.
35. Radosavljević D, Jelić S, Bošnjak S. Procena kvaliteta života u onkologiji. *Srpski arhiv* 1997; 125(9-10): 303-10.

36. Kugler S. Quality of life and standards for quality. *E-Quality* 2001; 2: 70-2.
37. Costa WA, Eleutério J Jr, Giraldo PC, Gonçalves AK. Quality of life in breast cancer survivors. *Rev assoc med Bras* 2017; 63(7): 583-9.
38. Al-Naggar RA, Nagi NMS, Ali MMS, Almuasli M. Quality of life among breast cancer patients in Yemen. *Asian pacific journal of cancer prevention* 2011; 12(9): 2335-41.
39. Development of the World Health Organization WHOQOLBREF quality of life assessment. The WHOQOL group. *Psychol Med* 1998; 28: 551-8.
40. Simone CB. The impact of performance status, psychosocial interventions and early palliative care on overall survival. *Ann Palliat Med* 2016; 5(2): E4-6.
41. Fallowfield L. Quality of life: a new perspective for cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 873-9.
42. 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.
43. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(1): 13-35.
44. Purushotham AD, Bennett Britton TM, Klevesath MB, Chou P, Agbaje OF, Duffy SW. Lymph node status and breast cancer-related lymphedema. *Ann Surg* 2007; 246: 42-5.
45. Morrell RM, Halyard MY, Schild SE, Ali MS, Gunderson LL, Pockaj BA. Breast cancer-related lymphedema. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(11): 1480-4.
46. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007; 59(4): 464-72.
47. Watson M, Kissane D. *Handbook of psycho-therapy in cancer care*. 2011 London, UK: Willey&Sons.
48. Price B. A model for body-image care. *J Adv Nurs* 1990; 15: 585-93.

49. Rytina S. Imagined ugliness. *Sci Am Mind* 2008; 19: 72–7.
50. Przewdziecki A, Sherman KA, Baillie A, Taylor A, Foley E, Stalgis – Bilinski K. My changed body: breast cancer, body image, distress and self-compassion. *Psycho – oncology* 2013; 22: 1872–9.
51. Kisinger SW, Laurenceau JP, Carver CS, Antoni MH. Perceived partner support and psychosexual adjustment to breast cancer. *Psychology and health* 2011; 26(12): 157–88.
52. Aguilar Cordero MJ, Mur Villar N, Neri Sánchez M, Pimentel–Ramirez ML, Garcia–Rillo A, Gómez Valverde E. Breast cancer and body image as a prognostic factor of depression: a case study in México City. *Nutr Hosp* 2014; 31(1): 371–9.
53. Gopie JP, Kuile MM, Timman R, Mureau MAM, Tibben A. Impact of delayed implant and DIEP flap breast reconstruction on body image and sexual satisfaction: a prospective follow-up study. *Psycho – oncology* 2014; 23: 100 –7.
54. McKean LN, Newman EF, Adair P. Feeling like me again: a grounded theory of the role of breast reconstruction surgery in self-image. *European journal of cancer care* 2013; 22: 493–502.
55. Baum A, Revenson TA, Singer JE. *Handbook of health psychology*. Manwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. 2001.
56. Vukota Lj, Mužinić L. Sustavna psihološka i psihosocijalna podrška ženama oboljelima od raka dojke. *JAHS* 2015; 1(2): 97-106.
57. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Zuckerman E, Viscoli CM, Horwitz RI, Cooper MR et al. Social support as a buffer to the psychological impact of stressful life events in women with breast cancer. *Cancer* 2001; 91(2): 443-54.
58. Klikovac T. Psihološka podrška i psiho-socijalna pomoć ženama obolelim od karcinoma dojke. *Psihološka istraživanja* 2014; 17(1): 77-95.
59. Holland JC. Psychological care of patients: psycho - oncology's. *Journal of clinical oncology* 2003; 21: 253-65.

60. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 269-82.
61. Vlajković J. *Životne krize i njihovo prevazilaženje*. 1992. Beograd: Nolit.
62. Vukota L. Smernice za psihološku potporu ženama oboljelima od raka u Timu za dojku. U: Stanec Z, Vlajčić Z, ur. *Kliničke smernice za onkoplastično liječenje raka dojke*. Zagreb: Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku hirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; 2013.
63. Chou AF, Stewart SL, Wild RC, Bloom JR. Social support and survival in young women with breast carcinoma. *Psychooncology* 2012; 21: 125-33.
64. Hengelson VS. Social support and quality of life. *Quality of life research* 2003; 12(1): 25-31.
65. Lewis JA, Manne SL, DuHamel KN, Vickburg JSM, Bovbjerg DA, Currie V et al. Social support, intrusive thoughts and quality of life in breast cancer survivors. *Journal of behavioral medicine* 2001; 24(3): 231-45.
66. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2005; 23(15): 3322-30.
67. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004; 13(3): 147-60.
68. Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, Lash TL, Rakowski W, Silliman RA. Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 4027-33.
69. Mosewich AD, Hadd V, Crocker PRE, Zumbo BD. Invariance testing of the SF-36 health survey in women breast cancer survivors: Do personal and cancer-related variables influence the meaning of quality of life items? *Soc Indic Res* 2013; 110: 559-77.
70. McKee AL, Schover LR. Sexuality rehabilitation. *Cancer* 2001; 92(4): 1008-12.
71. Schover LR. Counseling cancer patients about changes in sexual function. *Oncology* 1999; 13(11): 1585-91.

72. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2371-80.
73. Bantema-Joppe EJ, de Bock DJ, Woltman-van Iersel M, Busz DM, Ranchor AV, Langendijk JA et al. The impact of age on changes in quality of life among breast cancer survivors treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. *British journal of cancer* 2015; 112: 636-43.
74. Schroevers MJ, Ranchor AV, Sanderman R. The role of age at the onset of cancer in relation to survivors' long-term adjustment: a controlled comparison over an eight-year period. *Psychooncology* 2004; 13: 740-52.
75. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 386-405.
76. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011; 29: 89-96.
77. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, Daggy J, Smith L, Cohee A et al. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall quality of life domains. *Cancer* 2014; 120: 2237-46.
78. Morrow PK, Broxson AC, Munsell MF, Basen-Enquist K, Rosenblum CK, Schover LR et al. Effect of age and race on quality of life in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2014; 14: e21-e31.
79. Van de Poll-Franse LV, Mols F, Gundy CM, Creutzberg CL, Nout RA, Verdonck-de Leeuw IM et al. Normative data for the EORTC QLQ-C30 and EORTC-sexuality items in the general Dutch population 2011; *Eur J Cancer* 47: 667-75.
80. Spatuzzi R, Vespa A, Lorenzi P, Miccinesi G, Ricciuti M, Cifarelli W et al. Evaluation of social support, quality of life, and body image in women with breast cancer. *Breast care* 2016; 11: 28-32.

81. Emilsson S, Svensk AC, Tavelin B, Lindh J. Support group participation during the post-operative radiotherapy period increases levels of coping resources among women with breast cancer. *European journal of cancer care* 2012; 21: 591–8.
82. Cameron LD, Booth RJ, Schlatter M, Ziginskis D, Harman JE. Changes in emotion regulation and psychological adjustment following use of a group psychosocial support program for women recently diagnosed with breast cancer. *Psycho – oncology* 2006; 16: 171-80.
83. Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care* 2006; 4(1): 47–56.
84. Perry JC, Metzger J, Sigal JJ. Defensive functioning among women with breast cancer and matched community controls. *Psychiatry* 2015; 78(2): 156-69.
85. Ganz K, Lerman C. Psychosocial impact of breast cancer: a critical review. *Ann Behav Med* 1992; 14: 204-212.
86. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Int Med* 2000; 160: 2101–7.
87. Watson M, Greer S, Rowden L, Gorman C, Robertson B, Bliss JM, Tunmore R. Relationships between emotional control, adjustment to cancer and depression and anxiety in breast cancer patients. *Psychol Med* 1991; 21(1): 51–7.
88. Porter LS, Clayton MF, Belyea M, Mishel M, Gil KM, Germino BB. Predicting negative mood state and personal growth in African American and White long-term breast cancer survivors. *Ann Behav Med* 2006; 31(3): 195–204.
89. Andritsch E, Dietmaier G, Hofmann G, Zloklikovots S, Samonigg H. Global quality of life and its potential predictors in breast cancer patients: an exploratory study. *Support care cancer* 2007; 15(1): 21–30.
90. Deshields T, Tibbs T, Fan MY, Taylor M. Differences in patterns of depression after treatment for breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15: 398–406.

91. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249(6): 751–7.
92. Härter M, Reuter K, Aschenbrenner A, Schretzmann B, Marschner N, Hasenburg A, Weis J. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer* 2001; 37(11): 1385–93.
93. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330: 702–5.
94. Van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med* 1997; 59: 280–93.
95. McDaniel JS, Musselman DL, Nemeroff CB. Cancer and depression: theory and treatment. *Psychiat Ann* 1997; 27: 360–4.
96. Fallowfield L, Hall A, Maguire P, Baum M. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. *Brit Med J* 1990; 301: 575–80.
97. Goldberg JA, Scott RN, Davidson PM, Murray GD, Stallard S, George WD, Maguire GP. Psychological morbidity in the first year after breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(4): 327–31.
98. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10(1): 19–28.
99. Ibbotson T, Maguire P, Selby P, Priestman T, Wallace L. Screening for anxiety and depression in cancer patients: the effects of disease and treatment. *Eur J Cancer* 1994; 30A(1): 37–40.
100. Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancerrelated and life event stress. *Psychooncology* 2004; 13: 211–20.

101. Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(7): 12-7.
102. Aapro M, Cull A. Depression in breast cancer patients: the need for treatment. *Ann Oncol* 1999; 10: 627–36.
103. Somerset W, Stout SC, Miller AH, Musselman D. Breast cancer and depression. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(8): 1021–34.
104. Greenberg DB. Barriers to the treatment of depression in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 127–35.
105. Mermelstein HT, Lesko L. Depression in patients with cancer. *Psychooncology* 1992; 1: 199–215.
106. Ibbotson T, Maguire P, Selby P, Priestman T, Wallace L. Screening for anxiety and depression in cancer patients: the effects of disease and treatment. *Eur J Cancer* 1994; 30A(1): 37–40.
107. Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancerrelated and life event stress. *Psychooncology* 2004; 13: 211–20.
108. McKenna MC, Zevon MA, Corn B, Rounds J. Psychosocial factors and the development of breast cancer: a metaanalysis. *Health Psychol* 1999; 18(5): 520–3.
109. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: Mechanisms and disease. *Byol Psychiatry* 2003; 54(3): 269-82.
110. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 9–17.
111. Miller K, Massie MJ. Depression and anxiety. *Cancer Journal* 2006; 12(5): 388-97.
112. Okamura M, Yamawaki S, Akechi T, Taniguchi K, Uchitomi Y. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(6): 302–9.
113. Jacques JM. The black bile in Greek Antiquity: medicine and literature. *Rev E 'tud Anc* 1998; 100(1–2): 217–34.

114. Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a metaanalysis. *Int J Cancer* 2003; 107(6): 1023–29.
115. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 994–1000.
116. Nunes SO, Reiche EM, Morimoto HK, Matsuo T, Itano EN, Xavier EC et al. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 581–7.
117. Ell K, Sanchez K, Vourlekis B, Lee PJ, Dwight-Johnson M, Lagomasino I et al. Depression, correlates of depression, and receipt of depression care among low-income women with breast or gynecologic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 3052–60.
118. Jacobs JR, Bovasso GB. Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychol Med* 2000; 30(3): 669–78.
119. Lokugamage AU, Hotopf M, Hardy R, Mishra G, Butterworth S, Wadsworth ME et al. Breast cancer in relation to childhood parental divorce and early adult psychiatric disorder in a British birth cohort. *Psychol Med* 2006; 36(9): 1307–12.
120. Montazeri A, Jarvandi S, Ebrahimi M, Haghghat S, Ansari M. The role of depression in the development of breast cancer: analysis of registry data from a single institute. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5(3): 316–9.
121. Nunes SO, Reiche EM, Morimoto HK, Matsuo T, Itano EN, Xavier EC et al. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 581–7.
122. Morasso G, Costantini M, Viterbori P, Bonci F, Del Mastro L, Musso M et al. Predicting mood disorders in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37: 216–23.
123. Engel J, Kerr J, Schlesinger-raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D. Predictors of quality of life of breast cancer patients. *Acta Oncologica* 2003; 42(7): 710-8.
124. Andritsch E, Dietmaier G, Hofmann G, Zloklikovots S, Samonigg H. Global quality of life and its potential predictors in breast cancer patients: an exploratory study. *Support care cancer* 2007; 15(1): 21–30.

125. Andersen BL, Anderson B, deProse C. Controlled prospective longitudinal study of women with cancer: II. Psychological outcomes. *J Consult Clin Psych* 1989; 57: 692–7.
126. Ganz PA. Psychological and social aspects of breast cancer. *Oncology (Williston Oark)* 2008; 22: 642–6.
127. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychological issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2006; 23: 103–13.
128. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 5–13.
129. Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL study report. *Qual Life Res* 2007; 16: 947–60.
130. Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang JH, Lee S, Yun YH. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 644–55.
131. Haghghat SH, Akbari ME, Holakouei K, Montazeri A. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support care cancer* 2003; 11: 533–8.
132. Bennett B, Goldstein D, Llyod A, Davenport T, Hichie I. Fatigue and psychological distress-exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1689–95.
133. Green CR, Montague L, Hart-Johnson TA. Consistent and breakthrough pain in diverse advanced cancer patients: a longitudinal examination. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 831–47.
134. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 32.
135. Colby A, Shifren K. Optimism, mental health, and quality of life: A study among breast cancer patients. *Psychology, health & medicine* 2013; 18(1): 10–20.

136. Mols F, Vingerhoets AJJM, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV. Quality of live among long-term breast cancer survivors: A systematic review. *European Journal of Cancer: Official journal for European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* 2005; 41(17): 2613-19.
137. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in longterm, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1): 39–49.
138. Ferrell BR, Grant MM, Funk BM, Otis-Green SA, Garcia NJ. Quality of life in breast cancer survivors: implications for developing support services. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25(5): 887–95.
139. Cimprich B, Ronis DL, Martinez-Ramos G. Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors. *Cancer Pract* 2002; (10): 85–93.
140. Park BW, Lee S, Lee AR. Quality of life differences between younger and older breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2011; 14: 112–8.
141. So WK, Choi KC, Chan CW, Chair SY. Age-related differences in the quality of life of Chinese women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *Res Gerontol Nurs* 2011; 4(1): 19–26.
142. Kao HY, Wu WH, Liang TY, Lee KT, Hou MF, Shi HY. Cloud-based service information system for evaluating quality of life after breast cancer surgery. *PLoS One* 2015; 10(9): e0139252.
143. Shi HY, Uen YH, Yen LC, Culbertson R, Juan CH, Hou MF. Two-year quality of life after breast cancer surgery: a comparison of three surgical procedures. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(8): 695–702.
144. Ashing-Giwa K, Ganz PA, Petersen L. Quality of life of African American and white long-term breast carcinoma survivors. *Cancer* 1999; (85): 418–26.
145. Shouman AE, Abou El Ezz NF, Gado N, Ibrahim Goda AM. Quality of life in breast cancer sufferers. *International journal of health care quality assurance.* 2016; 29(7): 721–32.

146. Awadalla W, Ohaeri J, Gholoum A, Khalid A, Hamad H, Jacob A. Factors associated with quality of life of outpatients with breast cancer and gynecologic cancers and their family caregivers: a controlled study. *Biomedical center cancer* 2007; 7: 102-14.
147. Pumo V, Milone G, Iacono M, Giuliano SR, Di Mari A, Lopiano C et al. Psychological and sexual disorders in long-term breast cancer survivors. *Cancer management and research*. 2012; 4: 61-5.
148. Chui PL, Abdullah KL, Wong LP. Quality of life in CAM and non-CAM users among breast cancer patients during chemotherapy in Malaysia. *PLoS One* 2015; 10: e0139952.
149. Edib Z, Kumarasamy V, Binti Abdullah N. Most prevalent unmet supportive care needs and quality of life of breast cancer patients in a tertiary hospital in Malaysia. *Health qual life outcomes* 2016; 14: 26.
150. Chang O, Choi EK, Kim IR, Nam SJ, Lee JE, Lee SK et al. Association between socioeconomic status and altered appearance distress, body image and quality of life among breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(20): 8607–12.
151. Amir M, Ramati A. Post-traumatic symptoms, emotional distress and quality of life in long-term survivors of breast cancer: a preliminary research. *J Anxiety Disord* 2002; 6: 195–206.
152. Arndt V, Merx H, Sturmer T. Age-specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 673–80.
153. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta Oncol* 2000; 39: 393-7.
154. Rockson SG, Miller LT, Senie R. American Cancer Society Lymphedema Workshop. Workgroup III: diagnosis and management of lymphedema. *Cancer* 1998; 83(12): 2882-5.
155. Jenkins V, Fallowfield L. Can communication skills training alter physicians' beliefs and behavior in clinics? *J Clin Oncol* 2002; 20: 765-9.
156. Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: can communication skills training for clinicians improve satisfaction? *Psycho - oncology* 2003; 12: 599-611.

157. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 191-7.
158. Northouse LL. Breast cancer in younger women: effects on interpersonal and family relations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 36: 183-90.
159. Kenny P, King LM, Shiell A, Seymour J, Hall J, Langlands A, Boyages J. Early stage breast cancer: costs and quality of life one year after treatment by mastectomy or conservative surgery and radiation therapy. *Breast* 2000; 9(1): 37-44.
160. Reyes–Gibby CC, Anderson KO, Morrow PK, Shete S, Hassan S. Depressive symptoms and health-related quality of life in breast cancer survivors. *Journal of women's health* 2012; 21(3): 311–8.
161. Huang HY, Tsai WC, Chou WY, Hung YC, Liu LC, Huang KF et al. Quality of life of breast and cervical cancer survivors. *BMC Womens Health* 2017; 17(1): 30.
162. Ashing–Giwa KT, Lim J. Examining the impact of socioeconomic status and socioecologic stress on physical and mental health quality of life among breast cancer survivors. *Oncology Nursing Forum* 2009; 36(1): 79–88.
163. Salonen P, Kellokumpu – Lehtinen PL, Tarkka MT, Koivisto AM, Kaunonen M. Changes in quality of life in patients with breast cancer. *Journal of clinical nursing* 2011; 20(1-2): 255–66.
164. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Møller S, Groenvold M, Christiansen P et al. Health-related quality of life in long-term breast cancer survivors: Nationwide survey in Denmark. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104 (1): 39–46.
165. Pandey M, Thomas BC, Sreerekha P, Ramdas K, Ratheesan K, Parameswaran S et al. Quality of life determinants in women with breast cancer undergoing treatment with curative intent. *World journal of surgical oncology* 2005; 3(1): 63.
166. DiSipio T, Hayes S, Newman B, Aitken J, Janda M. Does quality of life among breast cancer survivors one year after diagnosis differ depending on urban and non-urban residence? *Health and quality of life outcomes* 2010; 7525-8.

167. Al-Naggar RA, Nagi NMS, Ali MMS and Almuasli M. Quality of life among breast cancer patients in Yemen. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2011; 12(9): 2335-41.
168. Reid-Arndt SA, Cox CR. Does rurality affect quality of life following treatment for breast cancer? *The journal of rural health* 2010; 26(4): 402-5.
169. Deshpande PR, Sheriff MK, Nazir A, Bommareddy S, Tumkur A, Naik AN. Patient-reported quality of life outcomes in Indian breast cancer patients: importance, review of the researches, determinants and future directions. *Journal of cancer research and therapeutics* 2013; 9(1): 11-6.
170. Penttinen HM, Saarto T, Kellokumpu-Lehtinen P, Blomqvist C, Huovinen R, Kautiainen H et al. Quality of life and physical performance and activity of breast cancer patients after adjuvant treatments. *Psycho - oncology* 2011; 20(11): 1211-20.
171. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *Journal of clinical oncology* 2000; 18(7): 1412-22.
172. Kroenke C, Kwan M, Neugut A, Ergas I, Wright J, Cann B et al. Social networks, social support mechanisms and quality of life after breast cancer diagnosis. *Breast cancer research and treatment* 2013; 139(2): 515-27.
173. Jette AM. Toward a common language for function, disability, and health. *Phys Ther* 2006; 86(5): 726-34.
174. Campbell KL, Pusic AL, Zucker DS, McNeely ML, Binkley JM, Cheville AL et al. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: function. *Cancer* 2012; 118(8): 2300-11.
175. Aaronson NK, Bartelink H, van Dongen JA, van Dam FS. Evaluation of breast conserving therapy: clinical, methodological and psychosocial perspectives. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14(2): 133-40.
176. Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer* 1998; 83(10): 2130-8.

177. Kiebert GM, de Haes JCJM, van de Velde CJH. The impact of breast-conserving treatment and mastectomy on the quality of life of early breast cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1059-70.
178. Schover LR. The impact of breast cancer on sexuality, body image and intimate relationships. *CA Cancer J Clin* 1991; 41: 112-20.
179. Ana Silvia DM, Alexandre de Almeida B, Rosângela Corrêa D, Cristovão Pinheiro de B. Quality of life among Brazilian women having undergone surgery for breast cancer: Validity and reliability of the Quality of life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) and Breast Cancer Module (QLQ BR-23). *Integr Cancer Sci Therap* 2015; 2(2): 107-11.
180. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of experimental and clinical cancer research* 2008; 27(1): 32.
181. Ibrahim MTMM, Khair RZAM. Postmastectomy life quality in patients with breast cancer in Khartoum. *Khartoum medical journal* 2011; 3: 644-7.
182. Schou I, Ekeberg Ø, Sandvik L, Hjermstad MJ, Ruland CM. Multiple predictors of health-related quality of life in early stage breast cancer. Data from a year follow-up study compared with the general population. *Quality of life research* 2005; 14(8): 1813-23.
183. Renata FS, De'lio MC, Ruffo de FJ, Edson ZM. Comparison of quality of life, satisfaction with surgery and shoulder-arm morbidity in breast cancer survivors submitted to breast-conserving therapy or mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Clinics* 2010; 65(8): 781-7.
184. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J. Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1422-9.
185. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, Boyle F, de Souza PL, Wilcken NR et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1805–12.

186. Shen FR, Liu M, Zhang X, Feng YH, Zhou LS and Chen YG. Health-related quality of life among breast cancer patients and its influencing factor in a Chinese population. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2012; 13(8):3747-50.
187. Ho PJ, Sofie A M Gernaat, Mikael Hartman, Helena M Verkooijen. Health-related quality of life in Asian patients with breast cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e020512.
188. Teo I, Reece GP, Christie IC, Guindani M, Markey MK, Heinberg LJ et al. Body image and quality of life of breast cancer patients: influence of timing and stage of breast reconstruction. *Psychooncology* 2016; 25(9): 1106-12.
189. Dialla PO, Chu WO, Roignot P. Impact of age-related socioeconomic and clinical determinants of quality of life among longterm breast cancer survivors. *Maturitas* 2015; 81: 362–70.
190. Schoormans D, Czene K, Hall P, Brandberg Y. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in breast cancer survivors and controls. *Acta Oncol* 2015; 54(5): 727–34.
191. Kang E, Yang EJ, Kim SM, Chung IY, Han SA, Ku DH et al. Complementary and alternative medicine use and assessment of quality of life in Korean breast cancer patients: a descriptive study. *Support care cancer* 2012; 20(3): 461–73.
192. Lee MK, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang JH, Lee S, Yun YH. Factors affecting health - related quality of life in women with recurrent breast cancer in Korea. *Qual Life Res* 2007; 16(4): 559–69.
198. Lee ES, Lee MK, Kim SH, Ro JS, Kang HS, Kim SW et al. Health-related quality of life in survivors with breast cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2011; 253(1): 101–8.
193. Roberta S, Anna V, Primo L, Guido M, Marcello R, Wanda C at al. Evaluation of social support, quality of life, and body image in women with breast cancer. *Breast care* 2016; 11: 28–32.

194. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. *Cancer* 2001; 91: 1238–46.
195. Reaby LL, Hort LK. Postmastectomy attitudes in women who wear external breast prostheses compared to those who have undergone breast reconstructions. *J Behav Med* 1995; 18: 55–67.
196. Kenny P, King MT, Shiell A. Early stage breast cancer: costs and quality of life one year after treatment by mastectomy or conservative surgery and radiation therapy. *Breast* 2000; 9: 37–44.
197. Lee C, Sunu C, Pignone M. Patient-reported outcomes of breast reconstruction after mastectomy: a systematic review. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 123–33.
198. Holland F, Archer S, Montague J. Younger women’s experiences of deciding against delayed breast reconstruction post-mastectomy following breast cancer: An interpretative phenomenological analysis. *Journal of health psychology* 2016; 21(8): 1688–99.
199. Grogan S, Mechan J. Body image after mastectomy: A thematic analysis of younger women’s written accounts. *Journal of health psychology* 2017; Vol. 22(11): 1480–90.
200. Grogan S, Gill S, Brownbridge K. Dress fit and body image: A thematic analysis of women’s accounts during and after trying on dresses. *Body image* 2013; 10: 380–8.
201. Tylka TL. Positive psychology perspectives on body image. In: Cash TF and Smolak L (eds) *Body Image: A handbook of science, practice and prevention*. New York: Guilford Press 2011; 56–64.
202. Watson R, Vaughan LM. Limiting the effects of the media on body image: Does the length of a media literacy intervention make a difference? *Eating Disorders* 2006; 1: 385–400.
203. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative research in psychology* 2006; 3: 77–101.
204. Gavric Z. Quality of life of women with breast cancer - emotional and social aspects. *American journal of cancer prevention* 2015; 3(1): 13-8.

205. Casso D, Buist DS, Taplin S. Quality of life 5-10 years breast cancer 19. survivors diagnosed between age 40 and 49. *Health quality life outcomes* 2004; 2: 25-9.
206. Bloom JR, Stewart SL, Johnston M. Sources of support and the physical and mental well-being of young women with breast cancer. *Soc Sci Med* 2001; 53(11): 1513–24.
207. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004; 13(3): 147–60.
208. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, Davenport T, Hichie I. Fatigue and psychological distress-exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 689–95.
209. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 2005; 98: 343–8.
210. Cimprich B, Ronis DL, Martinez-Ramos G. Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors. *Cancer Pract* 2002; 10: 85–93.
211. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3322-30.
212. Parker PA, Baile WF, DeMoor C. Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients. *Psycho - oncology* 2003; 12: 183-93.
213. Brady MJ, Cella DF, Mo F. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy - breast quality of life instrument. *J Clin Oncol* 1997; 15: 974-86.
214. Kerr J, Engel J, Schlesinger-Raab A. Communication, quality of life and age: Results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 421-7.
215. Avis NE, Assmann SF, Kravitz HM. Quality of life in diverse groups of midlife women: Assessing the influence of menopause, health status and psychosocial and demographic factors. *Qual Life Res* 2004; 13: 933-46.
216. Allen S, Shah AC, Nezu AM. A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma; a randomized controlled trial. *Cancer* 2002; 94: 3089-3100.

217. Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, Lash TL, Rakowski W, Silliman RA. Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 4027–33.
218. Given CW, Given B, Azzouz F, Stommel M, Kozachik S. Comparison of changes in physical functioning of elderly patients with new diagnoses of cancer. *Med Care* 2000; 38: 482-93.
219. Vinokur AD, Threatt BA, Vinokur-Kaplan D, Satariano WA. The process of recovery from breast cancer for younger and older patients: Changes during the first year. *Cancer* 1990; 65: 1242-54.
220. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cleland CM, Ryan CE, Weaver KR et al. Comorbidities and quality of life among breast cancer survivors: a prospective study. *J Pers Med* 2015; 5: 229-42.
221. Jovana C, Milutin N. Depression in breast cancer patients. *Psychiatry research* 2016; 240: 343-47.
222. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 9–17.
223. Okamura M, Yamawaki S, Akechi T, Taniguchi K, Uchitomi Y. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(6): 302–9.
224. Wong-Kim EC, Bloom JR. Depression experienced by young women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology* 2005; 14(7): 564–73.
225. Aapro M, Cull A. Depression in breast cancer patients: the need for treatment. *Ann Oncol* 1999; 10: 627–36.
226. Chien C, LI CI, Heckbert SR, Malone KE, Boudreau DM, Daling JR. Antidepressant use and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95(2): 131–40.
227. Bahl S, Cotterchio M, Kreiger N. Use of antidepressant medications and the possible association with breast cancer risk. A review. *Psychother Psychosom* 2003; 72(4): 185–94.

228. Kissane DW, Grabsch B, Love A, Clarke DM, Bloch S, Smith GC. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38(5): 320–26.
229. Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliativ support care* 2006; 4(1): 47–56.
230. Deshields T, Tibbs T, Fan MY, Taylor M. Differences in patterns of depression after treatment for breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15: 398–406.
231. Somerset W, Stout SC, Miller AH. Breast cancer and depression. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(8): 1021–34.
232. Badger TA, Braden CJ, Mishel MH, Longman A. Depression burden, psychological adjustment, and quality of life in women with breast cancer: patterns over time. *Res Nurs Health* 2004; 27: 19–28.
233. Yen JY, Ko CH, Yen CF, Yang MJ, Wu CY, Juan CH et al. Quality of life, depression, and stress in breast cancer women outpatients receiving active therapy in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(2): 147–53.
234. Weitzner MA, Meyers CA, Stuebing KK, Saleeba AK. Relationship between quality of life and mood in long-term survivors of breast cancer treated with mastectomy. *Support care cancer* 1997; 5: 241–48.
235. Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, Lash TL, Rakowski W, Silliman RA. Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 4027–33.
236. Montazeri A, Sajadian A, Ebrahimi M, Akbari ME. Depression and the use of complementary medicine among breast cancer patients. *Support care cancer* 2005; 13(5): 339–42.
237. Andritsch E, Dietmaier G, Hofmann G, Zloklikovots S, Samonigg H. Global quality of life and its potential predictors in breast cancer patients: an exploratory study. *Support care cancer* 2007; 15(1): 21–30.

238. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2006; 23: 103–13.
239. Badger TA, Braden CJ, Mishel MH. Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28(3): 567–74.
240. Deshields T, Tibbs T, Fan MY, Taylor M. Differences in patterns of depression after treatment for breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15: 398–406.
241. Arving C, Sjoden PO, Bergh J, Lindstrom AT, Wasteson E, Glimelius B et al. Satisfaction, utilisation and perceived benefit of individual psychosocial support for breast cancer patients—a randomised study of nurse versus psychologist interventions. *Patient Educ Couns* 2006; 62(2): 235–43.
242. Montazeri A, Jarvandi S, Haghghat S, Vahdani M, Sajadian A, Ebrahimi M et al. Anxiety and depression in breast cancer patients before and after participation in a cancer support group. *Patient Educ Couns* 2001; 45(3): 195–8.
243. Owen JE, Klapow JC, Roth DL, Nabell L, Tucker DC. Improving the effectiveness of adjuvant psychological treatment for women with breast cancer: the feasibility of providing online support. *Psychooncology* 2004; 13(4): 281–92.
244. Shim EJ, Mehnert A, Koyama A, Cho SJ, Inui H, Paik NS et al. Health-related quality of life in breast cancer: A crosscultural survey of German, Japanese, and South Korean patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99(3): 341–50.
245. Mariam V, Sepideh O, and Ali M. What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Soc Psychiat Epidemiol* 2010; 45: 355–61.
246. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Mattes ML, Trehan S, Robinson CB, Tewfik F et al. Adjusting to life after treatment: distress and quality of life following treatment for breast cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 1625–31.
247. Northouse LL, Mood D, Kershaw T, Schafenacker A, Mellon S, and Walker J. Quality of life of women with recurrent breast cancer and their family members. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4050–64.

248. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a crosssectional study. *Ann Oncol* 2002; 13: 589–98.
249. Lueboonthavatchi P. Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 2164–74.
250. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 40–50.
251. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 38: 27–43.
252. Donovan KA, Jacobsen PB, Andrykowski MA. Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 373–80.
253. Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1 - and 2 - year follow - up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8025–32.
254. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18: 743–53.
255. Cella D, Davis K, Breitbart W. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385–91.
256. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006; 106: 751–8.
257. Servaes P, Gielissen MF, Verhagen S. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology* 2006; 16: 787–95.
258. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 1998; 21: 1–18.
259. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 233–42.

260. Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6613–22.
261. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA. Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol* 2007; 26: 464–72.
262. Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH, et al. Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31: 591–598.
263. Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 471–80.
264. Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, Holmes MD, Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1105–111.
265. Filazoglu G, Griva K. Coping and social support and health related quality of life in women with breast cancer in Turkey. *Psychol Health Med* 2008; 13: 559–73.
266. Karakoyun-Celik O, Gorken I, Sahin S, Orcin E, Alanyali H and Kinay M. Depression and anxiety levels in women under follow-up for breast cancer: relationship to coping with cancer and quality of life. *Med Oncol* 2010; 27(1): 108-13.
267. Taylor-Brown J, Klipatrick M, Maunsell E, Dorval M. Partner abandonment of women with breast cancer. Myth or reality? *Cancer Pract* 2000; 8: 160–4.
268. Mehnert A, Koch U. Psychological co-morbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilization and need for psychosocial support in a cancer registerbased sample of long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res* 2008; 64: 383–91.
269. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L et al. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol*. 2003; 21(22): 4184–93.
270. Sammarco A. Perceived social support, uncertainty, and quality of life of younger breast cancer survivors. *Cancer Nurs* 2001; 24(3): 212–9.

271. Bloom JR, Stewart SL, Johnston M, Banks P. Intrusiveness of illness and quality of life in young women with breast cancer. *Psychooncology* 1998; 7(2): 89–100.
272. Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15(7): 579–94.
273. Gorman JR, Malcarne VL, Roesch SC et al. Depressive symptoms among young breast cancer survivors: the importance of reproductive concerns. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(2): 477–85.
274. Wong-Kim EC, Bloom JR. Depression experienced by young women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology* 2005; 14(7): 564–73.
275. Anderson JH, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 386–405.
276. Cazin K. Quality of life in patients after breast cancer surgery. *SG/NJ* 2013; 18: 29-32.
277. Gumus AB, Cam O, Malak AT. Relationships between psychosocial adjustment and hopelessness in women with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(2): 433-8.
278. Helgeson VS, Cohen S. Social support and adjustment to cancer: reconciling descriptive, correlational, and intervention research. *Health Psychol* 1996; 15: 135–48.
279. Avis NE, Crawford S, Manuel J: Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004; 13: 295–308.

ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број - РБ:	
Идентификациони број - ИБР:	
Тип документације - ТД:	Монографска публикација
Тип записа - ТЗ:	Текстуални штампани материјал
Врста рада - ВР:	Докторска дисертација
Аутор - АУ:	Сања Костић
Ментор/коментор - МН:	проф. др Сања Коцић проф. др Ружица Козомара
Наслов рада - НР:	Процена психосоцијалне димензије квалитета живота болесница са операбилним карциномом дојке
Језик публикације - ЈП:	Српски (ћирилица)
Језик извода - ЈИ:	Српски / енглески
Земља публиковања - ЗП:	Србија
Уже географско подручје - УГП:	Шумадија
Година - ГО:	2019.
Издавач - ИЗ:	Ауторски репринт
Место и адреса - МС:	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физичи опис рада - ФО:	Дисертација има 297 страна, 71 табелу, 25 графикона и 279 библиографских података
Научна област - УДК:	Медицина
Научна дисциплина - ДИ:	Клиничка и експериментална интерна медицина
Предметна одредница/ кључне речи - ПО:	квалитет живота, карцином дојке
Чува се - ЧУ:	У библиотеци Факултета медицинских наука у Крагујевцу, Србија
Важна напомена- МН:	/

Извод - ИД:

Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП: 29.11.2017.г.

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

1. Проф. др Драгана Ристић Игњатовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;
3. Доц. др Снежана Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, члан.

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number - ANO:
Identification number - INO:
Documentation type - DT: Monographic publication
Type of record - TR: Textual material, printed
Contents code - CC: PhD Thesis
Author - AU: Sanja Kostić
Menthor/co-mentor - MN: Prof. dr Sanja Kocić, PhD
Prof. dr Ružica Kozomara, MD, PhD
Title - TI: Assessment of psychosocial dimension of the
quality of life of patients with operable breast cancer
Language of text - LT: Serbian
Language of abstract: Serbian / English
Country of publication - CP: Serbia
Locality of publication - LP: Shumadia Municipality
Publication year - PY: 2019.
Publisher - PU: Authors reprint
Publication place - PP: 34000 Kragujevac, Svetozara Markovića 69
Physical description - PD: Thesis contains: 297 pages, 71 tables, 25 schemes
and 279 citation
Scientific field - SF: Medicine
Scientific discipline - SD: Internal medicine
Subject/key words - SKW: Quality of life, breast karcinoma
UDC
Holding data: Library of Faculty of Medical Sciences,
University of Kragujevac, Serbia
Note - N:

Accepted by the Scientic Board on - ASB: 29.11.2017.г.

Defended on - DE:

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) - DB:

1. Professor Dragana Ristić Ignjatović MD, PhD, Faculty of Medical Sciences,
University of Kragujevac. Serbia. President.

2. Professor Biljana Miličić, MD, PhD, Faculty of Dentistry, University of Belgrade. Serbia. Member.
3. Ass professor Snežana Radovanović, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac. Serbia. Member.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Сања Костић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"Процена психосоцијалне димензије квалитета живота болесница са операбилним карциномом дојке"

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Београду, 19.8.2019. године,

Сања Костић
потпис аутора

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Сања Костић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

"Процена психосоцијалне димензије квалитета живота болесница са операбилним карциномом дојке"

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Београду _____, 19.8.2019. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

1. **Kostic S**, Kovcin V, Granic M, Jevdic D, Stanisavljevic N. Disconnection of chamber and catheter as a complication of central venous catheter type port-a-cath. *Med Oncol* 2011; 28: 1176-9.
2. **Kostic S**, Murtezani Z, Andric Z, Ivanovic N, Kozomara Z, Kostic M, Milicic V, Kocic S. Assessment of age-related influences on the quality of life of breast cancer patients before and after surgical treatment. *Vojnosanit pregl*, 2018 onLine-First (00):155-155-October <http://doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2019%20OnLine-First/0042-84501800155K.pdf>
3. Filipović B, Kovacevic N, Randjelovic T, **Kostic S**, Filipovic B. Nutritional status in hospitalized patients in the department of gastroenterohepatology. *Hepato-Gastroenterology* 2011; 58: 1-6.
4. Ilić TV, Stanković S, Ilić NV, **Kostić SV**, Djajić V, Kovačević AD. Neurophysiological evaluation of patients with degenerative disease of cervical spine. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(3): 241-7.
5. Andrić Z, Randjelovic T, Kovčín V, Gutović J, Crevar S, Murtezani Z, **Kostić S**. Evaluation of the efficacy and toxicity of protocol cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin. Compared to protocol fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C in locally advanced and metastatic gastric cancer. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140(5-6): 305-12.
6. Šipetić-Grujičić SB, Murtezani ZH, Nešković-Kostadinović ZB, Marinković JM, Kovčín VN, Andrić ZG, **Kostić SV**, Ratkov IS, Maksimović JM. Multivariate analysis of prognostic factors in male breast cancer in Serbia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(7): 3233-8.
7. Granic M, Zdravkovic D, Krstajic S, **Kostic S**, Simic A, Sarac M, Ivanovic N, Radovanovic D, Dikic S, Kovcin V. Totally implantable central venous catheters of the port-a-cath type: complications due to its use in the treatment of cancer patients. *JBUON* 2014; 19(3): 842-6.
8. Andric Z, Randjelovic T, Svorcan P, Kovcin V, Murtezani Z, Zdravkovic D, Zdravkovic M, Loncar Z, Crevar S, Bjekić J, Radovanovic D, Kostic S, Tomasevic Z, Kisic D. Revisiting effect of the chemotherapy with 5-fluorouracil in patients with gastric cancer. *Wulfenia Journal* 2014; 21(5): 267-85.

8. ПРИЛОЗИ

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК

Упозната сам са истраживањем које се обавља у академске сврхе на Клиници за онкологију, Клиничко болничког центра (КБЦ) Бежанијска коса, Београд. Истраживање ће обављати Др Сања Костић у склопу израде докторске дисертације под називом „ПСИХОСОЦИЈАЛНА ДИМЕНЗИЈА КВАЛИТЕТА ЖИВОТА И ПОТРЕБА ЗА ПСИХОСОЦИЈАЛНОМ ПОДРШКОМ КОД ЖЕНА СА ОПЕРАБИЛНИМ КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ“. Научни одбор и Етички комитет КБЦ Бежанијска коса дали су своју сагласност за планирано истраживање.

Испитивање ће се спроводити уз пуно поштовање анонимности учесника, који ће се потписивати шифром коју ће сами одабрати.

За потребе наведеног истраживања, попуњаваће се следећи упитници:

1. EORTC QLQ C-30, стандардизовани упитник о квалитету живота Европске организације за истраживање и третман карцинома (EORTC)-специфична верзија за карцином (QLQ C-30).

2. EORTC QLQ BR-23, верзија специфична за карцином дојке (QLQ BR-23).

EORTC QLQ C-30 и EORTC QLQ BR-23 су упитници о квалитету живота.

3. Бекова скала (верзија VDI II) за потребе истраживања степена депресије.

4. Демографске, социоекономске као и варијабле у вези са карактеристикама болести, биће испитиване помоћу структурираног упитника посебно дизајнираног за потребе ове студије.

Упитници ће се попуњавати током хоспитализације ради оперативног лечења и 30 дана након операције (пред почетак системског онколошког лечења), заокруживањем одговора на постављено питање. Сваки одговор је нумерички вреднован.

Након одговора лекара на сва постављена питања, својевољно својим потписом дајем пристанак за учествовање у наведеном истраживању.

У Београду, _____

Потпис пацијента:


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)

	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 stolici?	1	2	3	4
5. Treba li Vam pomoć prilikom jela, oblačenja, kupanja ili odlaska u toalet?	1	2	3	4
	Nimalo	Malo	Prilično	
			Mnogo	
Tokom prošle nedelje:				
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



EORTC QLQ - BR23

Bolesnici ponekad opisuju sledeće simptome. Molimo Vas da označite u kojoj ste meri osećali te simptome tokom poslednjih nedelju dana.

Tokom poslednjih nedelju dana:	Nimalo	Malo	Prilično	
Mnogo				
31. Da li ste imali suva usta?	1	2	3	4
32. Da li ste imali osećaj da su hrana ili piće promenili okus? 4		1	2	3
33. Da li su Vam oči bile bolne, nadražene ili su suzile? 4		1	2	3
34. Da li Vam je opadala kosa? 4		1	2	3
35. Ukoliko Vam je opadala kosa: da li Vas je to uznemirilo?	1	2	3	4
36. Da li ste se osećali loše ili bolesno? 4		1	2	3
37. Da li ste osećali nalete vrućine?	1	2	3	4
38. Da li ste imali glavobolje? 4		1	2	3
39. Da li ste se osećali manje fizički privlačnom zbog Vaše bolesti ili zbog posledica lečenja?	1	2	3	4
40. Da li ste se osećali manje ženstvenom zbog Vaše bolesti ili zbog posledica lečenja?	1	2	3	4
41. Da li Vam je bilo teško da sebe pogledate nagu? 4		1	2	3
42. Da li ste bili nezadovoljni izgledom svog tela?	1	2	3	4
43. Da li ste bili zabrinuti za svoje zdravlje u budućnosti?	1	2	3	4

Tokom protekle četiri nedelje:	Nimalo	Malo	Prilično
Mnogo			

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 44. U kojoj meri ste bili zainteresovani za seks?
4 | 1 | 2 | 3 | |
| 45. U kojoj meri ste bili seksualno aktivni
(sa ili bez seksualnog odnosa)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 46. Ukoliko ste bili seksualno aktivni:
U kojoj meri ste uživali u seksu? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Molimo Vas predjite na sledeću stranu

- | Tokom poslednjih nedelju dana: | Nimalo | Malo | Prilično | Mnogo |
|---|---------------|-------------|-----------------|--------------|
| 47. Da li ste osećali bol u ruci ili ramenu? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 48. Da li Vam je oticala ruka ili šaka? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 49. Da li Vam je bilo teško da podignete ruku
ili je odmaknete od tela? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 50. Da li ste imali bolove na mestu obolele dojke? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 51. Da li je predeo obolele dojke bio otečen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 52. Da li je predeo obolele dojke bio preosetljiv? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 53. Da li ste imali kožne promene u predelu
obolele dojke (svrab, sušenje, perutanje)? | 1 | 2 | 3 | 4 |

© Sva prava rezervisana od 1994 EORTC Study Group on Quality of Life

BDI упитник

Наведени прилог није доступан због заштите ауторских права издавача и на основу Уговора о коришћењу психолошких мерних инструмената бр. 35-311-3/17.

Варијабле у вези са карактеристикама болести - клиничким статусом:

Стадијум болести	Хистолошки градус тумора	Присуство естрогенних рецептора	HER 2 статус
0) IA 1) IB 2) IIA 3) IIB	0) G1 - добро диферентован 1) G2 - средње диферентован 2) G3 - лоше диферентован	0) негативни 1) позитивни	0) позитиван 1) негативан

Врста хирургије дојке	Присуство метастаза у регионалним лимфним чворовима (пазушним јамама)	Већ дијагностификован карцином дојке или јајника у породичној (генској форми)	Информисаност о планираном постоперативном лечењу
0) мастектомија / поштедна операција 1) дисекција аксиле да не	0) да 1) не	0) да 1) не	0) хемотерапија 1) радиотерапија 2) хормонска терапија

Демографске и социоекономске карактеристике

							<i>*у односу на рат.месеци просек по домаћинству</i>
Године старости	Брачни статус	Живи са	Број деце	Ниво образовања	Место становања	Радни статус	Приходи
0) до 49 1) од 50 до 69 2) преко 70	0) удата 1) разведена 2) удовица	0) партнером 1) без партнера	0) без деце 1) до два детета 2) више од два детета	0) без школе и основно образовање 1) средње образовање 1) више и високо образовање	0) градска средина 1) приградска (сеоска) средина	0) запослена 1) незапослена 2) у пензији	0) ниски* 1) виши*
Информисаност о карциному дојке	Начин дијагностификовања тумора	Начин саопштавања дијагнозе	Доступност информација на сва питања од стране лекара - хирурга	Активна улога у селектовању типа интервенције	Искуство раније стресне ситуације - трауматично искуство (губитак посла, вољене особе, болест, развод...)	Користиће се стручне помоћи уколико је постојала стресна ситуација (психолог, психијатар, групе подршке)	Упознатост са постојањем Саветовалнице за жене са карциномом дојке
0) постоји 1) не постоји	0) организовани скрининг 1) систематски преглед 2) самопреглед	0) адекватан 1) неадекватан	0) да 1) не	0) да 1) не	0) да 1) не	0) да 1) не	0) да 1) не
Упућеност од стране изабраног лекара у Дому здравља, онколога или хирурга (стручно лице) на институције или саветовалнице за подршку након саопштавања дијагнозе:	Да ли би учествовали у раду Саветовалница за жене са карциномом дојке	Стручно лице треба да разговара са члановима породице о неопходности пружања емотивне и других видова подршке	Стручно лице је упутило чланове породице у саветовалнице или институције за пружање емотивне и других видова подршке	Број посета рођака и пријатеља током последњих 30 дана	Неопходност постојања Саветовалница за исхрану	Неопходност постојања стручне помоћи телефонском током 24 часа	Религиозност
0) да 1) не	0) да 1) не	0) да 1) не	0) да 1) не	0) без посета 1) 1-2 2) 3-5 3) 6-9 4) 10 или више	0) да 1) не	0) да 1) не	0) религиозни 1) атеисти

УНИВАРИЈАНТНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИОНА АНАЛИЗА

9. SKRAĆENICE

1. ACS- American Cancer Society
2. LCIS-Lobularni karcinom in situ
3. DCIS-Ductalni karcinom in situ
4. UIC-Union Internationale Contre le Cancer /Međunarodna unija za borbu protiv carcinoma /
5. AJCC-American Joint Committee for Cancer /Američki udruženi komitet za karcinom /
6. LN-Limfni nodusi
7. NPI-Notingem prognostički indeks
8. Hsp 27-Heat-shock protein
9. TGF- α -faktor tumorskog rasta-alfa
10. uPA-urokinaza plasminogen activator
11. PAI-1-plazminogen aktivator inhibitor
12. BCS-Breast Conservation Surgery /poštedna operacija karcinoma dojke /
13. BCT- Breast Conservation Therapy
14. SLNB-sentinel lymph node biopsija
15. ESMO-European Society for Medical Oncology /Evropsko udruženje medikalnih onkologa /
16. NCCN-National Comprehensive Cancer Network /Američko udruženje medikalnih onkologa /
17. AC-doksorubicin, ciklofosamid
18. FAC-fluorouracil, doksorubicin, ciklofosamid
19. FEC- fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid
20. CMF-ciklofosamid, metotreksat, fluorouracil
21. OS-overall survival /ukupno preživljavanje /
22. DFI-disease free interval /vreme bez relapse bolesti /
23. QoL-Quality of Life /kvalitet života /
24. WHO-World Health Organisation /Svetska zdravstvena organizacija /
25. PS-Performans status
26. EORTC QLQ-C30; The European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
27. EORTC QLQ-BR23; dodatak (modul) za karcinom dojke

28. FACT-G; The Functional Assessment of Cancer Therapy-General
29. CAMS-Cancer and Menopause Study
30. PTSP-posttraumatski stresni poremećaj
31. PR-progesteronski receptor
32. BDI-Beck depression inventory scale /Bekova skala depresivnosti /
33. SNI- Berkman-Syme Social Network Index
34. MHI-5 -Mental-Health Inventory
35. CES-D -center for epidemiological studies-depression scale
36. FACT-B -functional assessment of cancer therapy breast
37. HADS -Hospital Anxiety and Depression Scale
38. CES-D -Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
39. GHS-global health status /opšte zdravstveno stanje/
40. PF-physical function /fizičko funkcionisanje/
41. SF-social function /socijalno funkcionisanje /
42. RF-role function /obavljanje uloga /
43. EF- emocional function /emocionalno funkcionisanje /
44. CF-cognitive function /kognitivno funkcionisanje /

Disconnection of chamber and catheter as a complication of central venous catheter type port-a-cath

S. Kostic · V. Kovcin · M. Granić · D. Jevdic · N. Stanisavljevic

Received: 11 May 2010 / Accepted: 22 June 2010 / Published online: 7 July 2010
© Springer Science+Business Media, LLC 2010

Abstract The use of a central vein catheter (CVC) type port-a-cath(VPS), apart from the comfort it provides to the patient undergoing chemotherapy, also carries certain complications. In this study, our patient was subjected to chemotherapy after a radical breast cancer operation and was given a CVC type VPS. After further care, a rare complication was verified—disconnection of the chamber and catheter, which one was visually identified in the right heart chamber. As the patient was vitally endangered, she was immediately hospitalized and the catheter was removed by catheterization of the right femoral vein, with scopic imaging. Early diagnosis and localization of the problem prevented more severe complications and mortality.

Keywords Central venous catheter · Port-a-cath · Disconnection of chamber · Complication · Central venous catheter

Introduction

Modern approaches to treatment of patients with cancer require many diagnostic procedures and application of combined chemotherapy treatments. The application of cytostatics through many cycles can lead to several

complications which require intensive sanitation and greatly disrupt the patient's comfort. The placement of a CVC type VPS enables a better vascular response to chemotherapy, as well as certain medications, parental nutrition, fluid application [1].

Case report: 60-year-old patient

In January 2003, the patient noticed swelling in the axillary recess of the left breast. Mammography and ultrasound showed an infiltrative change of the mentioned area, as well as axillary lymphadenopathy. CT of the chest and abdomen, and radiograph of the bones were without pathological changes. In the objective findings was a hard formation in the frontal axillary recess of the left breast.

In March 2003, a surgery-radical left mastectomy was performed, with the following PH results: Ca lobullare duplex mammae l. sin GR II, NG II. Of 12 isolated axillary lymph nodes, all were infiltrated with malignant cells. Receptor status: ER 50%, PR 30%, HER 2 negative. Based on the findings, general good condition, adequate laboratory results and cardiologic status (EF 65%), treatment continued adjuvant chemotherapy with FEC-75.

In April 2003, a scintigraphy of the skeleton was performed which verified dissemination of the disease to the bones. In any case, the chemotherapy was not changed, with treatment with biphosphonates. The insertion of a CVC type VPS was planned, in order to provide additional comfort to further chemotherapy.

On May 26, 2003, a CVC type VPS was placed in the right v. subclavia. Surgical tunnelization was performed, and the catheter was connected with the reservoir placed in the subcutan in the upper right quadrant of the chest muscle. The penetration of the catheter was examined, as

S. Kostic (✉) · V. Kovcin · M. Granić · N. Stanisavljevic
Department of Oncology, Medical Center "Bezanijska kosa",
Belgrade 11080, Serbia
e-mail: skosti71@gmail.com

D. Jevdic
Private Clinic Irva, Belgrade 11000, Serbia

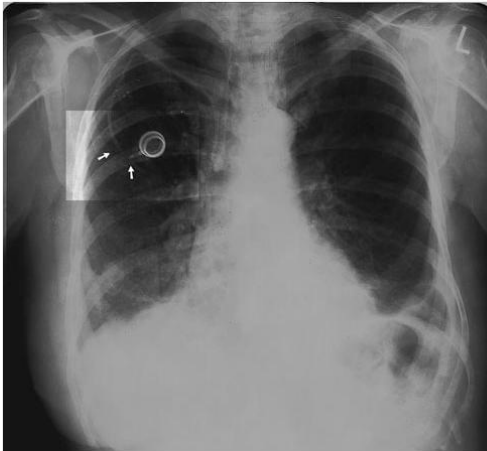


Fig. 1 Radiography of the lungs on 2.12.2003. showed disconnection of the catheter which was previously placed in the v. subclavia for the purpose of chemotherapy

well as the functionality of the reservoir with previous heparinization of both.

Chemotherapy was continued (FEC-75), with monitoring of response and treatment of unwanted reactions. The final chemotherapy treatment of FEC-75 (VIII) was given in August 2003. The penetration of port-a-cath was enabled by application of 20 ml 0.9% solution of NaCl and 2 ml sol. Heparin (500 i.j. u 500 ml 0.9% sol. NaCl). Based on the achieved maximal response to FEC chemotherapy, as well as the fact that visceral lesions were not present (only bone lesions which were being treated), it was decided to discontinue chemotherapy. Further treatment was continued by hormonotherapy tbl. Tamoksifen with bisphosphonate p.o.

In December 2003, the ultrasound check of the abdomen identified focal changes in the liver (secondary deposits). Radiography of the lungs on 2.12.2003. showed disconnection of the catheter which was previously placed in the v. subclavia for the purpose of chemotherapy (Fig. 1). The patient was prepared for an intervention including establishing continuity of the catheter and subcutan applicator. On 8.12.2003. Under combined local infiltrative and general intravenous anesthesia, exploration of the operating area of the catheter which was placed infraclavicularly to the right. Figure 2 The end of the catheter was not found in the subdermal tissue of the region. A chamber was removed and upon the intervention, the radiography of the lungs in the PA position was done, in order to visualize the lower end of the catheter. (Fig. 3). As the lower end of the catheter was seen in the right heart chamber, the patient was immediately hospitalized and the catheter was removed by catheterization of the right femoral vein, with



Fig. 2 Catheter was placed infraclavicularly to the right

the aid of scopic imaging. The patient recovered well, and further treatment with chemotherapy was planned. A Doppler scan identified the penetration of the v. subclavae and v. cephalicae from the right.

Due to poor peripheral veins, the insertion of a new central venous catheter was proposed. On December 24, 2003, the cephalic vein on the right arm was prepared and a Sitimplant port system was placed. The penetration of the catheter was good and its position was verified by a radiography.

Immediately afterward, a secondary chemotherapy with Taxotera,5-fluorouracil was started. After three cycles of the given chemotherapy, further progression of the illness

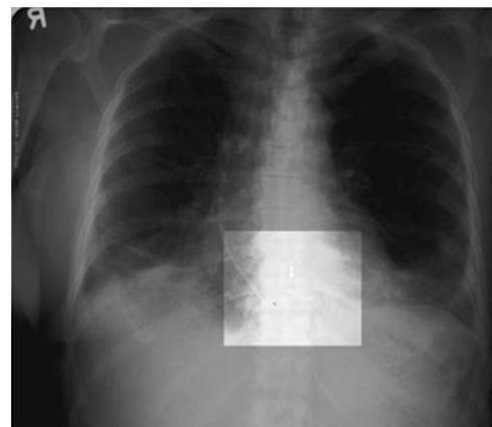


Fig. 3 A chamber was removed, and radiography of the lungs in the PA position was done, in order to visualize the lower end of the catheter

was registered in the form of a large pleural hemorrhaging on the left side (radiography of lungs) and pericardial hemorrhaging (echocardiogram). The general condition of the patient further deteriorated with repetitive pleural punctions and pleurodesis. In addition to that, other symptomatic therapy was performed.

On August 27, 2004, the family was notified that the patient had passed away.

Discussion

Placing CVC type VPS requires very sterile conditions and can be performed under local anesthesia. Most commonly internal jugular veins, subclavia veins or brachial veins are used [2, 3]. The advantage of placement in the brachial vein is the ease of vascular access and a smaller risk from serious complications such as pneumothorax. The disadvantage of this approach is the occurrence of more frequent thrombosis compared to placement in the v. subclavia (11.4% versus 4, 8%). After implementation, radiologic control of the position of the portal system is required. By following set procedures, both during placement and during usage of CVC, the probability of complications is reduced to a minimum [4].

Infections and tromboembolic complications of placed CVC type VPS occur. The percentage of infections based on literature review range from 0.6 to 27% and based on the type of the catheter, localization and the general condition of the patient [5]. It is important to note the definitions of “infections related to CVC placement” vary, and encompass a range from bacterial colonization of the catheter, local infections and septic thrombophlebitis.

The second important problem which is linked to use of CVC are tromboembolic complications [6], whose occurrence range from 37 to 66% [6, 7]. Based on the above, the use of prophylactic use of anticoagulants with patient with malignities and placed CVCs is questionable [8].

Infections can be prevented by adhering to strict anti-septic procedures [9], while preventative use of anticoagulants have shown benefits, but not yet found a place in clinical recommendations [10].

It should be noted that rare complications exist, which include disconnection of the catheter from the chamber [11, 12]. The disconnection described in the study by Lokich et al. [13] occurs in 2% of cases. As a very rare complication, the disconnection of the catheter from the chamber, followed by embolization can occur [14]. A high mortality rate of 50% follows embolization which occurs by disconnection of the catheter in the heart. With X-rays, the extraction of the catheter is a safe method and cause only slight discomfort to patients. The following procedure for catheter extraction is used where possible [14, 15].

Many studies followed disconnection of CVC type VPS. In the study of Bernhard G [16], of 29 patients with malposition of the catheter, 27 patients (93%) had successful radiological intervention of catheter extraction. In two cases (7%), radiologic intervention was not possible due to formation of fibric threads which fixed the catheter to the wall of the blood vessel. Based on the above, migration of the catheter is successfully resolved by a minimal invasive radiological intervention consisting of extraction and reimplantation. The following radiological interventions are used: mechanical rechannelization with a wire guide, use of vascular stents... [15].

By showing the case of the patient undergoing chemotherapy and who had a placed CVC type VPS, and the disconnection of the chamber and catheter which then occurred—demonstrates the successful radiological intervention—urgent catheterization of the right femoral vein, by the use of X-rays.

In conclusion, during usage of CVC type port-a-cath, potential complications should be considered. If complications do occur, early diagnosis and localization of the problem will prevent more severe complications and mortality.

References

1. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol.* 2008;19:9–15.
2. Kuriakose J, Colon-Otero G, Paz-Fumagalli R. Risk of deep venous thrombosis associated with chest versus arm central venous subcutaneous port catheters: a 5-year single-institution retrospective study. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:179–84.
3. Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, et al. Complication and failure of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med.* 1994; 331:1735–8.
4. Yildizeli B, Lacin T, Batirel HF, et al. Complications and management of long-term central venous access catheters and ports. *J Vasc Access.* 2004;5(4):174–8.
5. Bouza E. Intravascular catheter-related infections: a growing problem, the search for better solutions. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(5):255.
6. Agnelli G, Verso M. Therapy insight: venous-catheter-related thrombosis in cancer patients. *Nature Clin Pract.* 2006;3(4): 214–22.
7. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003;21:3665–75.
8. Bern M, Lokich J, Sabina R, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. *Ann Intern Med.* 1990;112:423–8.
9. ÓGrady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2002;30:476–89.
10. Bern M, Lokich J, Sabina R, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. *Ann Intern Med.* 1990;112:423–8.

11. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg.* 1998;22:12–6.
12. Lokich JJ, Bothe A, Benotti P, Moore C. Complications and management of implanted venous access catheters. *J Clin Oncol.* 1985;3:710–7.
13. Angela Wai-Chi L, Ch Yuh-Min, Kuang-Yao Y, Chun-Ming T, Reury-Perng P. Disconnection of a venous port-a-cath followed by embolization after saline flush: rare case report. *Jpn J Clin Oncol.* 1999;29(12):643–5.
14. Karin Anna H, Tobias W, Volker H, Maximilian R. Interventional radiological procedures in impaired function of surgically implanted catheter-port systems. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2001;24(1):31–6.
15. Bernhard G, Ulf Karl T, Pert P, Michael W, Enrique Lopez H, Roland F. Radiological interventions for correction of central venous port catheter migrations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(4):668–74.
16. Rauthe G, Altmann C. Complications in connection with venous port systems: prevention and therapy. *Eur J Surg Oncol.* 1998;241:192–9.

Gastrointestinal

Original Paper

Nutritional Status in Hospitalized Patients in the Department of Gastroenterohepatology

Branka Filipovic¹, Nada Kovcevic², Tomislav Randjelovic³, Sanja Kostic⁴ and Branislav Filipovic⁵

¹Department of Gastroenterohepatology, Clinical and Hospital Center "Bezanijska Kosa", Belgrade, Serbia

²School of Medicine, Institute for Digestive Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

³School of Medicine, Department of Gastrointestinal Surgery, Clinical and Hospital Center "Bezanijska Kosa", Belgrade, Serbia

⁴Department of Oncology, Clinical and Hospital Center "Bezanijska Kosa", Belgrade, Serbia

⁵School of Medicine, Institute of Anatomy "Niko Miljanic", Belgrade, Serbia

Corresponding author: Branka Filipovic, M.D.M.Sc., Department of Gastroenterohepatology

Clinical and Hospital Center "Bezanijska Kosa", Autoput s/n, 11080 Belgrade, Serbia

Tel.: +381113010755, E-mail: branka.filipovic3@gmail.com

ABSTRACT

Background/Aims: Malnutrition appears to be a major and noticeable problem for hospitalized patients and often present in patients with gastrointestinal diseases. This study attempts to evaluate differences in nutritional status parameters and nutritional state differences among hospitalized patients with various gastrointestinal diseases and disorders.

Methodology: One study included 154 males and 146 females, aged 18-84 years old, with various gastrointestinal diseases and disorders. All patients underwent baseline nutritional assessment, including subjective global assessment (SGA), anthropometric measurements, bioelectrical impedance analysis (BIA), and biochemical markers.

Results: Prevalence of malnutrition was 45.7%. The highest prevalence was detected among patients suffering from gastrointestinal malignancies and chronic pancreatitis. All parameters de-

creased with malnourishment levels, except CRP and in-hospital stay which rose with malnourishment grade. SGA and length of hospital stay negatively correlated with all analyzed variables of nutritional assessment, except CRP.

Conclusions: Patients suffering from gastrointestinal malignancies, inflammatory bowel disease and peptic ulcer disease have more pronounced level of malnutrition. Body mass index, triceps skin fold thickness, mid-arm circumference, MAMC, wrist circumference, total protein level, albumin, cholesterol, glucose level, lymphocyte count, basal metabolic rate, body fat mass, fat free mass, muscle mass, total body water and resistance appeared to be inversely correlated with malnutrition. However, CRP level correlated positively with the malnutrition severity. SGA malnutrition level is dependant of hospitalization length.

KEY WORDS:

Malnutrition, Gastrointestinal malignancies, Non-malignant gastrointestinal diseases, Subjective global assessment

INTRODUCTION

Malnutrition was and still remains a major and noticeable problem for hospitalized patients and is often present in patients with gastrointestinal diseases (1-3). It has been associated with high mortality rates, longer hospital periods, delayed functional recovery, and increased cost of medical care (4-6). Studies about malnutrition are equivocal about its prevalence, reporting variations from 20 to 60% (7-10). No golden standard for malnutrition assessment has been revealed yet, nor the outstanding indicators have been profiled (9,10). Anthropometric measurements, such as body mass index, triceps skin fold thickness, reduction in mid-arm circumferences and biochemical markers such as albumin, cholesterol and lymphocyte count have been used to determine nutritional status (3,7,9,10). More recent studies have asserted that bioelectrical impedance analysis could be applied to evaluate changes in body composition, especially in

patients with malignancies (11-13). The most published nutritional scores such as subjective global assessment (SGA), nutritional risk index (NRI), the mini nutritional assessment (MNA), the malnutrition universal screening tool (MUST) by the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition and nutritional risk score (NRS-2002) recommended by the European Society for Clinical Nutrition (ESPEN) have been developed to identify malnourished patients or risk for malnutrition (7,9,14,15).

In the present study we have made an attempt to evaluate differences in nutritional status parameters and hypothesized that nutritional state differs among hospitalized patients with different gastrointestinal diseases and disorders.

METHODOLOGY

Patients

Our study included 300 hospitalized patients

(154 males and 146 females), aged 18 to 84 years old (average life span 55.57±12.84 years) with various gastrointestinal diseases and disorders. Diagnoses of the patients suffered upon admittance were distributed as follows: gastritis/esophagitis (n=30), gastric cancer (n=30), colorectal cancer (n=23), inflammatory bowel disease (n=46), peptic ulcer disease (n=35), functional gastrointestinal disorders according to Rome II classifications (n=40), pancreatic cancer (n=15), chronic pancreatitis (n=16), decompensate chronic liver diseases (n=20), compensate chronic liver diseases (n=20), autoimmune hepatitis (n=10) and hepatocellular cancer (n=14). The study was conducted at the Department of Gastroenterohepatology, Clinical and Hospital Center "Bezanijska Kosa" during the period of 180 days.

Recruiting criteria for the present study were:

1. Age > 18 years old
2. Metabolic stability
3. Stable state of conscience
4. Absence of any kind of morphological or number abnormalities of extremities
5. Absence of hyperkeratosis on hands and feet

Severe hyperhydration, estimated by clinical assessment and by ultrasound in patients with liver cirrhosis was considered as an exclusion criterion.

Nutritional measurements

All patients underwent a baseline nutritional assessment, which included subjective global assessment (SGA), anthropometric measurements, bioelectrical impedance analysis (BIA), and biochemical markers. The SGA was carried out using the protocol developed by Detsky *et al.* (14). It relies on the patient's medical history regarding weight loss, dietary intake, gastrointestinal symptoms, functional capacity, and physical signs of malnutrition (loss of subcutaneous fat or muscle mass, edema, ascites).

Patients were classified into three distinct classes according to the SGA: well nourished (SGA-A), moderately malnourished (SGA-B) and severely malnourished (SGA-C). The standard biochemical analyses obtained were complete blood count, albumin, total protein, cholesterol, glucose level and C-reactive protein (CRP). The lymphocyte count was calculated from the total blood cell count, and the differential white blood cell count was obtained by an automated analyzer. Anthropometric parameters were revealed: body weight and height, triceps skin fold thickness, mid-arm and waist circumferences. Triceps skin fold thickness was measured with a skin caliper on the posterior upper arm, midway between the acromion and olecranon process. A skin fold thickness of 5 to 8mm was determined as borderline fat stores, and of 3mm or less as severe depletion. Mid-arm circumference was measured with non-stretch measuring tape, midway between the acromion and olecranon of the non-dominant arm, and 15cm or less was an indicator of severe depletion of muscle mass. Both parameters were used to computed mid-arm muscle circumference (cm) according to the formula, as reported by Frisancho (1981): mid-arm circumference (cm) - (triceps skin fold thickness (mm) x 0.3112), as an estimate of muscle mass or lean tissue stores. Bioelectrical impedance was performed using a single frequency (50kHz) bioelectrical impedance analyzer, standard platform-based electrode system, model TANTA BC-418MA (TANTA CORPORATION, Tokyo, Japan). The analyzer has a Goal Setter function which calculates the amount of fat mass to be lost in order to achieve a selected target. All measurements were performed in the morning within 24h of admission. Patients had fasted overnight. Patients were told to stand barefoot on the platform-based electrode system with both feet and to grip two electrodes with both hands. The following parameters

TABLE 1. Distribution of Nutritional Status Upon Admittance According to the Gastrointestinal Diagnosis

Diagnosis	SGA STATUS			Total
	Well nourished	Moderately malnourished	Severely malnourished	
Gastritis/esophagitis	30	1	0	31
Gastric cancer	16	3	11	30
Colorectal cancer	4	5	14	23
Inflammatory bowel disease	22	8	16	46
Peptic ulcer disease	22	13	0	35
Functional bowel disorders	37	3	0	40
Pancreatic cancer	0	1	14	15
Chronic pancreatitis	1	3	12	16
Decompensate chronic liver disease	9	2	9	20
Compensate chronic liver disease	12	5	3	20
Autoimmune hepatitis	8	1	1	10
Hepatocellular cancer	3	3	8	14
Total	164	48	88	300

Chi square=144.749; degrees of freedom=23; p<0.001

were revealed by default by the built-in software: body mass index (BMI), basal metabolic rate (BMR), body fat mass (FM), fat free mass (FFM), total muscle mass (MM), total body water (TBW) and impedance of whole body (IWB). Resistance was directly measured in Ohms at 50kHz, 550mA using BIA. The lengths of hospital stay were recorded. All the patients gave their written consent before tests, after detailed information about the study. The study was approved by the Ethical Committee, Clinical and Hospital Center Bežanijska Kosa.

Statistical analysis

SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA) was used for data analysis. All results were statisti-

cally processed using measures of central tendency (mean, standard error – SE, mod). All mean differences were tested using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni *post hoc* evaluation. Correlation between all nutritive parameters and subjective global assessment and length of hospitalization was evaluated by Pearson's Correlation Test and linear regression analysis. Entire testing was performed on 95% probability level.

RESULTS

Prevalence

In our sample of 300 hospitalized patients, 163 patients (54.3%) well nourished, 48 patients (16%)

Table 1 Demographic characteristics, biochemical, anthropometric and bioelectrical impedance parameters and length of hospitalization of examined subjects by Subjective Global Assessment

Demographic characteristics and observed parameters	PATIENTS ACCORDING TO SGA & STATISTICS				
	SGA – A Mean±SD N=164	SGA – B Mean±SD N=48	SGA – C Mean±SD N=88	Total in sample Mean±SD	Statistics and significance
Male/Female	79/85	31/17	43/45	153/117	$\chi^2=4.12, p>0.05$
Age (years)	56.26±0.90	54.48±2.05	54.90±1.54	55.57±0.74	F=0.53, $p>0.05$
BMI (kg/m ²)	26.02±0.36†	19.43±0.18††	17.49±0.12	22.46±0.30	F=197.05, $p<0.001$
Total protein (g/L)	66.32±0.52†	61.06±1.14‡	57.25±0.61	62.81±0.45	F=55.36, $p<0.001$
Albumin (g/L)	39.10±0.56†	38.13±1.01††	32.89±0.57	37.11±0.42	F=25.63, $p<0.01$
Glucose level (mmol/L)	5.69±0.08*	5.20±0.17**	4.63±0.11	5.30±0.07	F=27.34, $p<0.001$
Lymphocyte count (%)	26.64±0.82†	21.43±1.31	17.60±0.57	23.14±0.57	F=29.87, $p<0.001$
Cholesterol (mmol/L)	5.52±0.07†	4.08±0.11††	3.25±0.07	4.62±0.08	F=216.79, $p<0.001$
C-reactive protein (mg/L)	12.42±1.29	15.98±1.88	25.41±2.15	16.82±1.04	F=16.42, $p<0.001$
Triceps skin fold thickness (mm)	9.92±0.19†	6.48±0.29††	4.59±0.13	7.80±0.18	F=196.21, $p<0.001$
Mid arm circumferences (cm)	28.28±0.21†	24.25±0.34††	22.65±0.16	25.98±0.20	F=175.30, $p<0.001$
MAMC (mm)	24.59±0.16†	22.04±0.27†	21.09±0.15	23.31±0.15	F=135.848, $p<0.001$
Wrist circumferences (cm)	90.61±0.85†	76.71±1.23††	66.39±0.49	81.00±0.81	F=200.20, $p<0.001$
Basal metabolic rate (kcal)	1625.14±0.35†	1404.63±0.18	1311.89±0.12	1497.55±0.30	F=42.45, $p<0.001$
Body fat mass (kg)	29.01±8.76†	11.79±5.02	10.53±5.55	15.90±8.67	F=55.43, $p<0.001$
Fat free mass (kg)	55.50±0.68†	49.41±0.72	46.18±0.59	51.72±0.60	F=24.34, $p<0.001$
Muscle mass (kg)	31.02±0.43†	27.96±0.85†	24.82±0.52	28.71±0.35	F=38.82, $p<0.001$
Total body water (kg)	42.62±0.62†	35.22±1.28	35.13±1.00	39.71±0.53	F=22.68, $p<0.001$
Resistance of whole body (Ω)	545.86±7.05†	636.31±13.30	674.15±10.73	598.46±6.38	F=58.90, $p<0.001$
Length of hospital stay (days)	10.57±0.33	13.44±0.95	22.75±0.45	14.62±0.41	F=195.90, $p<0.0001$

Legend: DF (degrees of freedom) between groups=3, In groups=297, Total=299
 Bonferroni *post hoc*: † significant differences between groups 1 and 2 and 1 and 3 $p<0.01$
 ‡ significant difference between groups 2 and 3 $p<0.01$, † significant difference between groups 2 and 3 $p<0.05$

moderately malnourished and 89 patients (29.7%) severely malnourished (Table 1). Malnutrition was found in 45.7% of all patients hospitalized on the gastroenterohepatology department. A higher prevalence of severely malnourished patients was observed in subgroups with malignant diseases of digestive tube and it ranged from 93.3% for pancreatic cancer, 60.9 % for colorectal cancer to 57.1% for hepatocellular cancer. High prevalence rate of approximately 75% was observed in groups with chronic pancreatitis. Most of the examined subjects with inflammatory bowel disease (84.8%) and peptic ulcer disease (87.1%) were moderately malnourished (Table 1).

Nutritional parameters

Demographic characteristic, laboratory, anthropometric markers and bioelectrical impedance parameters means and SE are shown in Table 2. The χ^2 test did not obtain any significant gender-based differences among groups according to the SGA. Age did not significantly differ between well nourished, moderately and severely malnourished patients. Bonferroni *post hoc* test outlined significant differences for all nutritive parameters between well nourished groups and the other two malnourished groups. However, differences between malnourished groups varied (Table 2).

Patients classified as malnourished (SGA-B and

C) exhibited a significantly longer hospital stay compared to well nourished patients (Table 2). Scores of subjective global assessment and length of hospital stay negatively correlated with all analyzed variables of nutritional assessment, though positive significant correlation has been obtained for SGA and hospitalization period. Only CRP showed positive correlation with SGA and duration of hospitalization (Figure 1, Table 3).

DISCUSSION

In our paper we intended to investigate baseline characteristics of nutritional state of patients with different gastrointestinal diseases and disorders upon admission and to estimate prevalence of malnutrition in hospitalized patients. The prevalence of malnutrition varies from one report to another. Studies carried out in the 1970s reported the prevalence of malnutrition as 48% in adult hospitalized patients and 50% in adult surgical patients (16-18). Nabcr *et al.* (7) reported malnutrition in 45% of internal medicine and gastrointestinal patients on admission. A multicenter, epidemiological study of hospital malnutrition (the Brazilian National Survey) estimated that malnutrition would be the most common disease in Brazilian hospitals with prevalence rate of 48.1% (19). In our investigation, overall prevalence of malnutrition in gastrointestinal patients was 45.7%. Most authors agree that there is a

TABLE 3. Regression Analysis Between Observed Nutritive Parameters, Subjective Global Assessment and Length of Hospital Stay in Days

Nutritive parameters	Regression Analysis and Significance					
	Length of hospital stay			Subjective global assessment		
	B	Constant	Significance	B	Constant	Significance
BMI(kg/m ²)	-3.66	29.22	p<0.001	-4.39	30.13	p<0.001
Total protein (g/L)	-4.73	71.79	p<0.001	-4.57	70.50	p<0.001
Albumin (g/L)	-4.72	46.08	p<0.001	-3.01	42.36	p<0.001
Glucose level (mmol/L)	-0.49	6.23	p<0.001	-0.53	6.22	p<0.001
Cholesterol (mmol/L)	-0.92	6.37	p<0.001	-1.16	6.64	p<0.001
Lymphocyte count (%)	-3.10	29.03	p<0.001	-4.56	31.12	p<0.001
C-reactive protein (mg/L)	7.16	3.22	p<0.001	6.34	5.72	p<0.001
Triceps skin fold thickness (mm)	-2.20	11.96	p<0.001	-2.70	12.53	p<0.001
Mid arm circumferences (cm)	-2.27	30.29	p<0.001	-2.88	31.01	p<0.001
MAMC (mm)	-1.46	26.06	p<0.001	-1.87	26.60	p<0.001
Wrist circumference (cm)	-8.99	98.08	p<0.001	-11.97	101.94	p<0.001
BMR (Kcal)	-86.83	1662.49	p<0.001	-159.95	1777.37	p<0.001
Body fat mass (kg)	-4.238	23.95	p<0.001	-4.92	24.51	p<0.001
Fat free mass (kg)	-2.33	56.21	p<0.001	-4.73	60.06	p<0.001
Muscle mass (kg)	-2.33	56.21	p<0.05	-4.73	60.06	p<0.001
Total body water (kg)	-2.55	44.55	p<0.001	-3.73	46.32	p<0.001
Resistance of whole body (Ω)	52.89	497.99	p<0.001	65.61	483.69	p<0.001
SGA	0.09	0.411	p<0.001	n/a	n/a	n/a

Legend: BMI body mass index, BMR basal metabolic rate, MAMC mid arm muscle circumferences, B - coefficient of linear regression analysis, n/a = not available

higher prevalence of malnutrition among gastrointestinal patients, especially with malignant diseases of digestive tube and inflammatory bowel diseases (1,20,21), but this group was not more frequently malnourished than other medical patients (8). Still, there are some dilemmas about adequate groups of variables which best predict nutritional status and identify malnourished patients. Some authors have reported high correlation between SGA and some anthropometric measures like body mass index, triceps skin fold, mid-arm circumferences and MAMC (9,22). This investigation showed strong correlation between anthropometry and degrees of nutritional state. Our experience indicates that wrist circumference must not be disregarded in predisposing malnutrition. Results of several studies have suggested some association among biochemical analysis, such as albumin, total protein level, cholesterol and lymphocyte count and malnutrition (9,10,23-25). Other reports, however, suggest similar intensity of inflammation compared with well nourished examinees (9). Our clinical study has demonstrated that biochemical markers in lower concentrations correlate with poor nutritional status and that CRP concentrations were elevated in severely and moderately malnourished patients and observed groups. Our results indicate that systemic inflammation plays an eventual role in nutritional depletion and suggest that malnourished patients retain the capacity to release protein of acute-phase inflammation. Some authors (3) have stated that application of BIA identified patients with low fat free mass and low or high body fat reserves. Kiyama and his team reported that a body composition analysis revealed a loss of fat mass in group patients with distal and total gastrectomy (12). Our investigation showed that all obtained variables of BIA were significantly reduced in malnourished patients when compared with other examinees. According to our results, malnourished patients had longer hospital stay than well nourished individuals. This observation agrees with previous reports (7,8,28-31) and we suggest that SGA seems to be a predictor of length

REFERENCES

1. Berry JK, Braunschweig CA: Nutritional assessment of the critical ill patient. *Crit Care Nurs Q* 1998; 21:22-46.
2. Castela GI, Peral CR, Salcedo AP, Berges IO, Carballo RB, Tutor MJ: *Nutr Hosp* 2001; 16:7-13.
3. Kyle UC, Pirlich M, Schutz T, Luehke HJ, Lochs H, Pichard C: Prevalence of malnutrition in 1760 patients at hospital admission: a controlled population study of body composition. *Clin Nutr* 2008; 27:75-81.
4. Martyn CN, Winter PD, Coles SJ, Edington J: Effect of nutritional status on use of health care resources by patients with chronic disease living in community. *Clin Nutr* 1998; 17:119-23.
5. Covinsky KE, Martin GE, Beyth RL, Justice AC, Selgal AR, Landefeld CS: The relationship between clinical assessments of nutritional status and adverse outcome in older hospitalized medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:532-8.
6. Hojgaard RH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K,

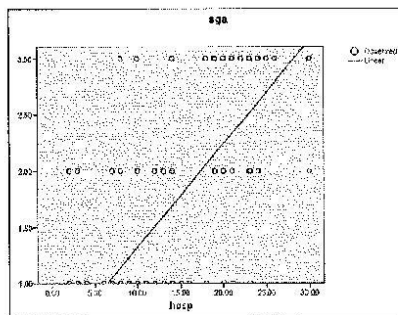


FIGURE 1 Regression graph for SGA and length of hospital stay.

of hospital stay for each category of gastrointestinal diseases. It has economical importance, as well, and our study emphasized that SGA is a low cost clinical tool for nutritional assessment when compared with biochemical and other medical methods.

In conclusion, SGA is a reliable method for malnutrition assessment in patients with gastroenterological troubles that correlates significantly with the length of in-hospital stay. Patients suffering from pancreatic cancer, chronic pancreatitis, colorectal cancer, hepatocellular cancer, inflammatory bowel disease and peptic ulcer disease have more pronounced level of malnutrition, and body mass index, triceps skin fold thickness, mid arm circumference, MAMC, wrist circumference, total protein level, albumin, cholesterol, glucose level, lymphocyte count, basal metabolic rate, body fat mass, fat free mass, muscle mass, total body water and resistance appeared to be inversely connected with malnutrition expression. However, CRP levels correlated positively with malnutrition severity.

ACKNOWLEDGEMENTS

The project has been partially finance by the Ministry of Science, Technology and Development of the Republic of Serbia, No 156031.

7. Naber TH, Schermer T, de Bree A, et al.: Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1232-9.
8. Pirlich M, Schutz T, Kepms M, et al.: Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: Impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003; 21:245-52.
9. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Erdem E: Comparison of two nutrition assessment techniques in hospitalized patients. *Nutrition* 2004; 20:423-32.
10. De Luis D, Lopez Guzman A, and Nutrition Group of Society of Castilla – Leon (Endocrinology, Diabetes and Nutrition): Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain – A multi center study. *Eur J Int Med* 2006; 17:556-60.

11. Simons JP, Schols A, Westertep ER, ten Velde G, Wouters E: The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:741-5.
12. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, et al.: Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastroint Surg* 2005; 9:313-9.
13. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, et al.: The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J* 2008; 7:19.
14. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al.: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:8-13.
15. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group: Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2006; 25:321-36.
16. Districan BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Maylor J: Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976; 235:1567-70.
17. Hill GL, Blackett RL, Pickford I, et al.: Malnutrition in surgical patients. An unrecognized problem. *Lancet* 1977; 368:91-92.
18. Weinstier RI, Hunker EM, Krumdieck CL, Butturworth CE Jr.: Hospital malnutrition. A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:418-26.
19. Waitzberg DL, Caiufla WT, Correia MI: Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17:573-80.
20. Salviano FN, Burgos MG, Santos EC: Socioeconomic and nutritional profile of patients with inflammatory bowel disease at a university hospital. *Arq Gastroenterol* 2007; 44:99-106.
21. Ghoshal UC, Shukla A: Malnutrition in inflammatory bowel disease patients in northern India: frequency and factors influencing its development. *Trop Gastroenterol* 2008; 29:95-7.
22. Venzin RM, Kamber N, Keller WCF, Suter PM, Reinhardt WH: How important is malnutrition? A prospective study in internal medicine. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:480-6.
23. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al.: Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134:38-42.
24. Covinsky KE, Covinsky MH, Palmer RM, Selgel AR: Serum albumin concentration and clinical assessments of nutritional status in hospitalized older people: different sides of different coins? *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:831-7.
25. Deans DAC, Tan BH, Wigmore SJ, et al.: The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:63-9.
26. Morlese JF, Forrester T, Jahoor F: Acute-phase protein response to infection in severe malnutrition. *Am J Physiol* 1998; 275:2112-7.
27. Delgado AP, Okay TS, Leone C, Nichols B, Del Negro GM, Vaz FA: Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *Clinics* 2005; 60:857-62.
28. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al.: Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med* 1982; 306:968-72.
29. Kruijenga HM, Wierdsma NJ, Van Bokhorst MAE, et al.: Screening of nutritional status in Netherlands. *Clin Nutr* 2003; 22:147-52.
30. Pirlich M, Schütz T, Norman R, et al.: The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25:563-72.
31. Wakuhara T, Shiraki M, Murase K, et al.: Nutritional screening with Subjective Global Assessment predict hospital stay in patients with digestive diseases. *Nutrition* 2007; 23:634-9.



Neurofiziološka evaluacija bolesnika sa degenerativnim oboljenjima cervikalne kičme

Neurophysiological evaluation of patients with degenerative diseases of the cervical spine

Tihomir V. Ilić*, Snežana Stanković*, Nela V. Ilić†, Sanja V. Kostić‡,
Vlado Djajić§, Aleksandra Dominović-Kovačević§

*Vojnomedicinska akademija, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija;

†Klinički centar Srbije, Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Beograd, Srbija;

‡Kliničko bolnički centar „Bežanijska Kosa“, Beograd, Srbija;

§Kliničko bolnički centar, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Apstrakt

Uvod/Cilj. Dijagnostički protokol bolesnika sa degenerativnim oboljenjima cervikalne kičme zahteva, pored neuroradioloških metoda morfološke vizuelizacije (magnetna rezonancija cervikalnog mijelona), dodatnu funkcionalnu procenu nizom neurofizioloških metoda (somatosenzitivni, motomi evocirani potencijali i elektromioneurografija) u cilju evaluacije mogućnosti supkliničkog zahvatanja dugih puteva spinalne medule. Imajući u vidu raznovrsnost kliničkih ishoda ova kva složena evaluacija obezbeđuje prognozu napredovanja bolesti. **Metode.** Ispitan je ukupno 21 bolesnik ($48,24 \pm 11,01$ god) sa kliničkom prezentacijom cervikalne spondilotropatije, bez pouzdanih neuroradioloških znakova mijelopatije. Pored konvencionalnih neurofizioloških testova (somatosenzorni evocirani potencijal – SSEP, motomi evocirani potencijal – MEP, elektromioneurografija – EMNcG) kod svakog bolesnika vršena je evaluacija centralnog vremena motomog provođenja (CVMP) u zavisnosti od položaja glave (dinamički testovi). **Rezultati.** Abnormalnosti perifernog motomog neurona kod ovih bolesnika utvrđene su primenom konvencionalne EMNcG kod 2/3 bolesnika, što je sli-

čano analizi korenskog vremena provođenja. Međutim, u cilju detekcije supkliničkih oblika cervikalnih spondilotskih mijelopatija, produženje CVMP konvencionalnom metodom utvrđeno je kod 29% bolesnika, dok je primenom dinamičkih testova učestalost ovih abnormalnosti povećana na 43%. Abnormalnosti pokazatelja SSEP sa *n. medianus* za istu grupu ispitanike ispoljila su se kod 38% bolesnika sa cervikalnom spondilozom. **Zaključak.** Primena proširenog protokola neurofizioloških testova funkcije centralnih i perifernih motornih neurona, uključujući dinamička testiranja zavisna od položaja, neposredno utiču na utvrđivanje supkliničkih oblika bolesti već u najranijim stadijumima. Pored konvencionalnih neurofizioloških testova u protokol ispitivanja supkliničke cervikalne spondilotske mijelopatije, optimalno je uvrstiti i dinamičke testove transkranijumske magnetne stimulacije, kao i merenje provodljivosti u proksimalnim (korenskim) segmentima perifernih motoneurona.

Ključne reči:

spondiloza; vrat; kičmena moždina, bolesti; dijagnoza, diferencijalna; evocirani potencijali; elektromiografija; magnetna rezonanca, snimanje.

Abstract

Background/Aim. Diagnostic protocol for patients with degenerative diseases of the cervical spine demands, in parallel with neuroimaging methods, functional evaluation through neurophysiological methods (somatosensitive and motor evoked potentials and electromyoneurography) aiming to evaluate possible subclinical affection of spinal medulla resulting in neurological signs of long tract abnormalities. Considering diversities of clinical outcomes for these patients, complex diagnostic evaluation provides a prognosis of the disease progression. **Methods.** The study

included 21 patients (48.24 ± 11.01 years of age) with clinical presentation of cervical spondylarthropathy, without neuroradiological signs of myelopathy. For each patient, in addition to conventional neurophysiological tests (somatosensory evoked potentials – SSEP, motor evoked potentials – MEP, electromyoneurography – EMG, nerve conduction studies), we calculated central motor conduction time (CMCT[®]), as well the same parameter in relation to a different position of the head (maximal anteflexion and retroflexion), so-called dynamic tests. **Results.** Abnormalities of the peripheral motor neurone by conventional EMNcG was established in 2/3 of the patients, corresponding to the

Correspondence to: Vojnomedicinska akademija, Funkcijska neurološka dijagnostika, Crnotravska 17, 11 040 Beograd, Srbija.
Tel.: + 381 11 3609 064. Tel. fax: + 381 11 3608 745. E-mail: tiholic@gmail.com

findings of root conduction time. Prolonged conventional CVMP^{PF} were found in 29% of the patients, comparing to 43% CVMP^{PF} abnormalities found with the dynamic tests. In addition, the SSEP findings were abnormal in 38% of the patients with degenerative diseases of the cervical spine. **Conclusion.** An extended neurophysiological protocol of testing corticospinal functions, including dynamic tests of central and peripheral motor neurons are relevant for detection of subclinical forms of cervical spondyloitic myelopa-

thy, even at early stages. In addition to the conventional neurophysiological tests, we found usefull to include the dynamic motor tests and root conduction time measurement in diagnostic evaluation.

Key words:
spondylosis; neck; spinal cord diseases; diagnosis, differential; evoked potentials; electromyography; magnetic resonance imaging.

Uvod

Cervikalna spondiloza (CS) predstavlja skupni termin kojim su obuhvaćena degenerativna oboljenja vratne kičme visoke učestalosti, pre svega, kod starije populacije. U kliničkom pogledu, reč je o nekoliko sindroma sa uzajamnim preklapanjem koji se odnose na bolna stanja predela vrata i ramenog obruča, simptome i/ili znakove cervikalnih radikulopatija (CR) ili u najozbiljnijoj formi cervikalnih spondilotskih mijelopatija (CSM), po pravilu uzrokovane ekstraduralnom kompresijom degeneriranih koštanih i/ili kartilaginoznih elemenata¹. Studije sprovedene u Severnoj Americi upućuju da je CMS najučestaliji oblik oboljenja spinalne medule kod osoba starijih od 55 godina života², čemu u prilog govore i podaci prospektivne studije u Velikoj Britaniji gde je više od 23% bolesnika sa para- ili tetraparezom hospitalizovanih u ustanovi tercijarnog ranga imalo CSM³.

Međutim, uprkos visokoj učestalosti CS, neretko se kod bolesnika opažaju uporedna ispoljavanja CR i CSM⁴, otežavajući precizno i pouzdano definisanje prirodnog toka bolesti svakog sindroma ponaosob. Stoga, prvo određenje koje je neophodno u donošenju relevantne terapijske odluke jeste diferenciranje doprinosa svakog pojedinačnog entiteta u okviru CS. Nadalje, u slučaju CSM, tok bolesti se smatra veoma raznovrsnim, u rasponu od tipično sporo progresivnog do veoma dugih perioda stagnacije napredovanja⁵, iz čega je razumno pretpostaviti da ovakve nedoumice otvaraju pitanje koncepta lečenja, odnosno selekcije optimalnih kandidata za hirurški tretman. Pojedine studije u kojima su praćeni ishodi hirurškog tretmana kao isključivi povoljni prediktor procenile su trajanje simptoma, tako da su bolesnici operisani u roku od jedne godine po ispoljavanju tegoba pokazivali značajno bolji oporavak⁶. Savremeni konsenzusi o indikacijama za operativno lečenje, ipak, u najvećoj meri, oslanjaju se na kombinovane nalaze morfoloških promena, u vidu izmenjenog intenziteta signala u T2W sekvenci magnetne rezonance cervikalnog mijelona⁷, uporedo sa funkcionalnim promenama prisutnim u analizama neurofizioloških parametara somatosenzitivnih (SSEP) i motornih evociranih potencijala (MEP) i elektromiografiji, odnosno studijama provodljivosti motornih i senzitivnih perifernih nerava (EMNeG)⁸. Međutim, doprinos svake od navedenih neurofizioloških metoda i dalje je predmet razmatranja. U ovom istraživanju ocenili smo nalaze navedenih tehnika (MEP, SSEP i ENeG), uključujući i po prvi put definisane dinamičke studije provodljivosti duž centralnih motornih puteva kod bolesnika sa CS referisanim pod sumnjom na mogućnost supkliničke mijelopati-

je, bez pouzdanih morfoloških korelata na magnetnoj rezonanciji (MR) cervikalne kičme.

Metode

Istraživanje je obuhvatilo 21 bolesnika, starosti $48,24 \pm 11,01$ god, (33–70 godina), od čega 10 žena, koji su pod kliničko-radiološkom slikom cervikalne spondiloze i/ili cervikalne radikulopatije upućivani na dodatnu neurofiziološku evaluaciju moguće supkliničke forme CMS, u periodu 2005–2010. god. u Funkcijsku neurološku dijagnostiku Vojnomedicinske akademije u Beogradu.

Subjektivne tegobe kod bolesnika trajale su između 3 i 12 meseci. Uzorak je obuhvatao isključivo bolesnike bez neuroloških znakova afekcije dugih puteva spinalne medule.

Magnetna rezonancija (MR) cervikalnog mijelona (MRI-C) rađena je na uređajima od 1,0 do 1,5 T, uz standardne pulsne sekvence: T1-weighted (T1W) i T2-weighted (T2W) sekvence u aksijalnoj i sagitalnoj ravni, i opcionalno T2W GRE (*gradient recalled echo*). U pogledu evaluacije neuroradioloških nalaza MRI-C, prihvaćena je podela u skladu sa već publikovanim istraživanjima, prema kojoj postoje četiri stadijuma u skladu sa stepenom kompresije cervikalnog mijelona od degenerativnih osteokartilaginoznih elemenata⁹. S obzirom na to da je ovo istraživanje imalo za cilj testiranje bolesnika sa eventualnim supkliničkim manifestacijama CSM, uključeni su samo bolesnici sa stadijumom I (CS sa ili bez kontakta sa cervikalnom medulom, ali bez deformiteta medule) i stadijumom II (blago utiskivanje ili zaravnjenje cervikalne medule, ali uz anteroposteriorni prečnik koji nije manji od 2/3 originalnog). U oba stadijuma ne beleže se hiperintenziteti signala u T2W-sekvenci u aksijalnoj ravni.

Standardizovani EMNeG pregled sastojao se od detekcije elektromiografije (selekcija mišića odgovarala je kliničkoj prezentaciji) i studija provodljivosti motornih i senzitivnih nerava na rukama (najmanje dva) od strane lekara sa odgovarajućom supspecijalističkom edukacijom, a u cilju uniformne interpretacije nalaza. Neurofiziološka dijagnoza CR bila je potvrđena u slučaju prisustva abnormalne spontane aktivnosti (denervacionih potencijala) u ispitivanim mišićima i/ili potencijala motorne jedinice produženog trajanja, visokih amplituda i polifaznog oblika („neurogene“ karakteristike) u najmanje tri mišića, inervisana iz istog miotoma, ali u isto vreme sa različitim perifernom inervacijom.

Ispitivani su primenom SSEP standardizovane metode, stimulacijom desnog *n. medianus*-a u predelu ručnog zgloba

poću cefalične referentne elektrode na poziciji Fz. Frekvencija stimulacije perifernog nerva iznosila je 3 Hz, uz trajanje pojedinačnog stimulusa pravougaonog oblika od 0,2 msec. Intenzitet stimulacije bio je prilagođavan na vrednost neposredno iznad praga motornog odgovora, što je za posledicu davalo slab mišićni trzaj u predelu tenara. Površinske Ag-AgCl disk elektrode prečnika 0,7 cm pozicionirane su u predelu ipsilateralne natključne jame (Erbova tačka), na posteriornj strani vrata u projekcijama trnastih nastavaka 2. i 7. vratnog pršljena, kao i kontralateralno nad skalpom u poziciji parijetalne tačke C3', koja reprezentuje projekciju primarnog somatosenzitivnog korteksa leve velikomoždane hemisfere.

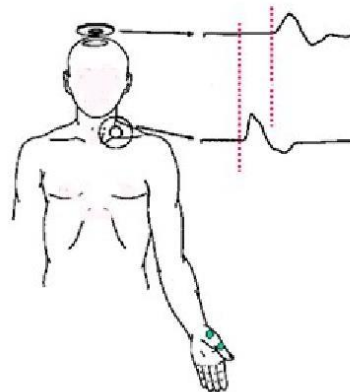
Elektrodna impedanca održavana je konstantno na vrednostima nižim od 3 k Ω . Niz od 512 ponavljanih odgovora bio je usrednjavao i skladišten na disku računara u cilju naknadne evaluacije (*off-line*) latencije i amplitude pojedinačnih komponenti odgovora. Vremenska baza iznosila je 100 msec. Raspon filtera podešen je na vrednosti između 32 Hz (-3 dB) i 1 600 Hz (-6 dB). Registrovana su najmanje dva ponavljana zapisa u cilju potvrđivanja reproducibilnosti, te olakšanog prepoznavanja pojedinih komponenti odgovora, pre svega u slučajevima patološki izmenjenih talasnih formi. Amplitude N9 i spinalnih N13 komponenti merene su između inicijalne pozitivnosti i naknadne negativnosti. Amplitude ključnih kortikalnih komponenti merene su između vrha inicijalne kortikalne negativnosti (N19) i sledeće pozitivnosti (P25) u kontralateralnoj parijetalnoj derivaciji.

Transkranijumska magnetna stimulacija bila je primenjena u skladu sa preporukama o bezbednoj primeni^{10,11}, dok su svi bolesnici ispitivani na rizik od izazivanja neželjenih dejstava primenom upitnika prevedenog na srpski jezik¹².

Ispitanici su bili smešteni u komforu stolicu/ležaj posebno projektovan za ovu namenu, sa podesivim naslonom za glavu i naslonima za ruke, u cilju potpune relaksacije tokom čitavog registrovanja. Ispitivanja su bila sprovedena u sobi izolovanoj od zvuka, poluzatamnjenj u odnosu na dnevnu svetlost. Na mišićni trbuh ciljnog mišića APB, bila je postavljena površinska Ag-AgCl elektroda promera 9 mm (aktivna elektroda), dok je referentna bila postavljena na koštanoj prominenciji prve metakarpalne kosti palca, središta elektroda udaljenih međusobno 20–30 mm. Signal EMG je pojačavao i filtrira (0,02–2 kHz, MS 91 Medelec, UK).

Stimulacija pojedinačnim magnetnim pulsevima sprovedena je kružnim kalemom velikog prečnika (90 mm) postavljenim iznad verteksa (u slučaju kortikalne stimulacije), odnosno iznad spinoznog nastavka sedmog vratnog pršljena (u slučaju cervikalne – spinalne stimulacije, uz intenzitete koji su iznosili kortikalno 80–100% maksimalne izlazne snage stimulatora odnosno, 60% za spinalnu stimulaciju. Ciljni mišić sve vreme ispitivanja održavao je u stanju lake voljne preinervacije (oko 10% maksimalne voljne kontrakcije). U svrhe merenja, kao rezultat beležena je najkraća latencija u četiri ponovljene stimulacije (slika 1).

Centralno vreme motomog provođenja (CVMP – *central motor conduction time*) predstavlja vrednost dobijenu oduzimanjem minimalne latencije kortikalnog odgovora od minimalne latencije spinalno izazvanog MEP.



Sl. 1 – Položaji stimulatívno kalemna pri kortikalnoj i spinalnoj stimulaciji u cilju procene centralnog vremena motornog provođenja

$$CVMP^M (ms) = \text{Kortikalni MEP (ms)} - \text{Spinalni MEP (ms)}$$

Međutim, magnetna stimulacija na spinalnom nivou ne vrši podražaj samih α -motoneurona prednjih rogova spinalne medule, već neuralnih elemenata spinalnih korena u predelu njihovog izlaska iz intravertebralnih otvora na udaljenosti između 2 i 4 cm od tela neurona¹³. Dakle, minimalna latencija MEP dobijenog pri spinalnoj stimulaciji uključuje vreme CVMP, ali, pored toga, i još najmanje jedan period sinaptičkog kašnjenja na spinalnom nivou, kao i vreme provodljivosti u proksimalnom segmentu korena.

Stoga, u primeni je i druga formula za izračunavanje realnog CVMP^F, pri čemu se od minimalne latencije kortikalnog izazvanog MEP, oduzima tzv. periferno vreme motomog provođenja koja se izražava formulom: $CVMP^F (ms) = \text{kortikalni MEP (ms)} - (\text{lat. F-talasa} + \text{lat. M-odg.} - 1) / 2$.

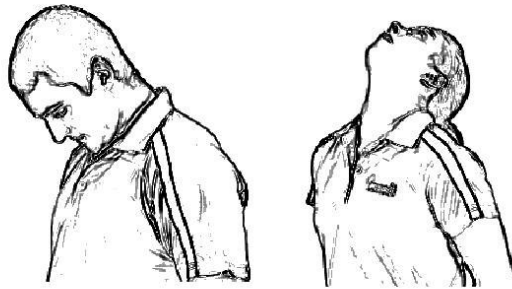
Periferno vreme motomog provođenja predstavlja vreme provođenja od spinalnog α -motoneurona i obuhvata zbir minimalnih latencija F-talasa i M odgovora, od čega se oduzima 1 ms, kao pretpostavljeno vreme sinaptičkog kašnjenja, na nivou spinalne medule, a potom se sve deli sa dva¹⁴.

Pored uobičajene metode računanja CVMP sa položajem glave u središnjem položaju, kortikalna stimulacija vršena je i u položajima maksimalne antefleksije i retrofleksije, sa očekivanjem da će ovakvi dinamički testovi voditi ka provociranju izrazitijih abnormalnosti, ukoliko se iste ne ustanove na standardni način (slika 2).

Rezultati

U pogledu EMNeG ispitivanja, pozitivan nalaz, sugestivan za CR, registrovan je kod 14/21 ispitanih bolesnika sa CR (67%).

Pri analizi pokazatelja evociranih potencijala (SSEP i MEP), koji su se odnosili na latencije (merene u ms) i amplitude (merene u μ V) primenjivani su restriktivni kriterijumi koji zahtevaju da patološki nalaz prevazilazi srednju vrednost u normativnoj grupi uvećanu za 3 standardne devijacije¹⁵.



Sl. 2 – Položaji maksimalne antefleksije i retrofleksije u kojima su vršena merenja centralnog vremena motornog provođenja

Normativni podaci za MEP iz m.APB definisani su na populaciji od 18 neurološki zdravih ispitanika, starosti $45,91 \pm 14,55$ godina, ravnomerne polne zastupljenosti (tabela 1).

bilo jednostrano ili obostrano. Prikazani procenat abnormalnosti podudaran je učesću cervikalnih radikulopatija koje su definisane uz pomoć EMNeG pregleda, premda se u analizi ne odnosi nužno na iste bolesnike (slika 3).

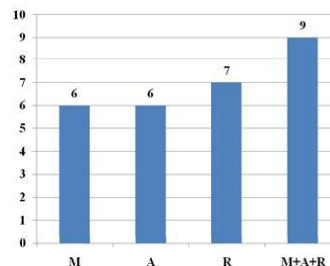
Tabela 1
Pregled normativnih vrednosti ispitivanih parametara motornih evociranih potencijala (MEP) i nalaza u grupi ispitivanih bolesnika sa cervikalnom spondilozom (CS)

Neurofiziološki pokazatelji MEP	Normativni podaci (ms)	Maksimalna odstup. od norm. vrednosti (ms) $\bar{x} \pm 3SD$	Bolesnici sa CS (ms)	Normativni razlike strana (ms)	Razlika strana kod CS (ms)
Latencija nakon kortikalne stimulacije (ms) – medijalno			$21,71 \pm 1,49$		$0,96 \pm 0,66$
Latencija nakon kortikalne stimulacije (ms) – antefleksija	$20,3 \pm 1,9$	–	$21,78 \pm 1,47$	–	$0,52 \pm 0,56$
Latencija nakon kortikalne stimulacije (ms) – retrofleksija			$21,73 \pm 1,44$		$0,75 \pm 0,78$
Latencija nakon spinalne stimulacije (ms)	–	15,40	$14,37 \pm 1,23$	–	$0,52 \pm 0,46$
CVMP ^M / medijalno (ms)			$7,33 \pm 1,16$		$0,87 \pm 0,44$
CVMP ^M / antefleksija (ms)	–	7,70	$7,20 \pm 1,04$	1,00	$0,98 \pm 0,81$
CVMP ^M / retrofleksija (ms)			$7,13 \pm 1,02$		$1,06 \pm 0,62$
CVMP ^F / medijalno (ms)			$4,94 \pm 1,57$		$1,02 \pm 0,59$
CVMP ^F / antefleksija (ms)	–	6,30	$4,69 \pm 1,34$	0,80	$0,54 \pm 0,54$
CVMP ^F / retrofleksija (ms)			$4,65 \pm 1,29$		$0,78 \pm 0,65$
Ukupno vreme perifernog provođenja (ms)	$15,5 \pm 1,51$	–	$16,6 \pm 0,97$	–	$0,45 \pm 0,46$
Korensko vreme provođenja (ms)	$0,88 \pm 0,39$	2,05	$2,15 \pm 0,63$	–	$0,41 \pm 0,31$

CVMP – centralno vreme motornog provođenja

Analizom abnormalnosti koje su ustanovljene pri testiranju integriteta kortikospinalnih puteva utvrđeno je postojanje relevantnog usporenja CVMP^F kod 6 od 21 (29%) bolesnika sa CS, ukoliko je glava ispitanika bila u središnjem položaju (M – medijalni položaj); istovetna učestalost abnormalnosti (29%) postignuta je i u položaju maksimalne antefleksije (A), dok je nešto više odstupanja (33%) zabeleženo pri položaju maksimalne retrofleksije (R). Međutim, ukoliko su se sve abnormalnosti CVMP^F sabirale, 9 od 21 bolesnika sa CS (43%) imali su abnormalni nalaz.

Uz rezultate koji se odnose na provođenje duž centralnog motornog neurona (CVMP^F), potrebno je prikazati i korensku brzinu provođenja u proksimalnim segmentima perifernih motornih neurona, budući da vrednosti proizilaze iz zajedničkih kalkulacija. U ispitivanoj uzorku 14 bolesnika (67%) imalo je produženje korenskog vremena provođenja



Sl. 3 – Ukupan broj bolesnika sa produženjem centralnog vremena motornog provođenja, izmerenim u središnjem položaju (M), u položaju maksimalne antefleksije (A), retrofleksije (R) ili kao zbir abnormalnosti u svim od navedenih položaja (M+A+R); brojevi na ordinati odgovaraju broju bolesnika sa abnormalnim nalazom

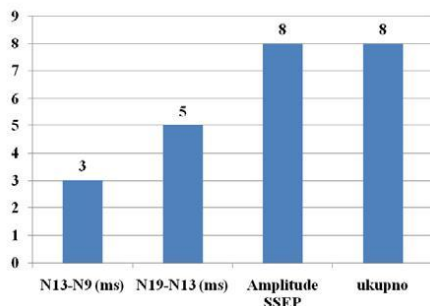
U analizi SSEP sa nivoa *n. medianus* normativni podaci prikupljeni su kod 32 neurološki zdrava ispitanika, starosti 37,42 ± 11,89 godina, ravnomerne polne zastupljenosti (tabela 2).

Postojanje CR, sa druge strane, otkriveno je uporedo kod oko 2/3 bolesnika, bilo na osnovu konvencionalnih EMeG nalaza, ili uz pomoć tzv. korenskog vremena provođenja, neurofiziološkog pokazatelja izvedenog kombinaci-

Tabela 2
Pregled normativnih vrednosti ispitivanih parametara somatosenzitivnih evociranih potencijala (SSEP) i nalaza dobijenih u grupi bolesnika sa cervikalnom spondilozom (CS)

Neurofiziološki pokazatelji SSEP	Normativni podaci	Maksimalna odstupanja od norm. vrednosti (ms) $\bar{x} \pm SD$	Bolesnici sa CS	Normativni razlike strana	Razlika strana kod CS
Apsolutne latencije izazvanih odgovora (ms)					
N9 komponenta	9,11 ± 0,43	9,97	10,16 ± 0,67	—	—
N13 komponenta	13,27 ± 0,69	14,65	14,17 ± 0,81	—	—
N19 komponenta	19,87 ± 0,86	21,59	19,66 ± 1,36	—	—
Intertalasne latencije (ms)					
N13-N9	3,70 ± 0,53	4,76	4,04 ± 0,61	1,40	0,49 ± 0,46
N19-N13	5,78 ± 0,61	7,00	8,77 ± 3,90	1,30	0,71 ± 0,83
N19-N9	9,30 ± 0,66	10,62	9,48 ± 1,29	1,30	0,59 ± 0,65
Amplitude negativnog dela talasa (µV)					
N9 komponenta	4,80 ± 1,71	1	3,45 ± 2,14	50%	50 ± 23%
N13 komponenta	2,30 ± 0,91	0,50	1,81 ± 1,03	48%	43 ± 26%
N19 komponenta	3,20 ± 1,14	0,80	3,24 ± 2,51	47%	31 ± 25%

Analiza abnormalnosti u ovoj kategoriji neurofizioloških pokazatelja (slika 4) pokazala je postojanje produženja intertalasne latencije N13-N9 kod 3 od 21 bolesnika (14%), produženja intertalasne latencije N19-N13 kod 5 bolesnika (24%), razlike strana za amplitude izazvanih odgovora N9 i N13 kod 8 bolesnika (38%), ili ukoliko se sabiralo prisustvo bilo koje od navedenih abnormalnosti na ovom uzorku bolesnika iznosilo je, takođe, 8 od 21 bolesnika sa CS (38%).



Sl. 4 – Ukupan broj bolesnika sa različitim somatosenzitivnim evociranim potencijalima (SSEP) sa nivoa *n. medianus*; vrednosti amplitude SSEP komponenti ispod donje granice normativa (amplitude SSEP); produženje intertalasnih latencija (N19-N13 i N13-N9) ili kao zbir svih abnormalnosti SSEP (ukupno)

Diskusija

Rezultati ove studije govore u prilog postojanju supkliničkih oblika CSM kod približno 40% bolesnika sa CS, bez kliničkih znakova oštećenja dugih puteva spinalne medule i potvrde u skladu sa neuroradiološkim kriterijumima CSM^{7,9}.

jom električne stimulacije perifernih nerava i magnetne stimulacije u nivou cervikalnog segmenta spinalne medule.

Patofiziološki procesi koji leže u osnovi ovog poremećaja obuhvataju dve vrste mehaničkih faktora (statičke i dinamičke) kao i ishemiju kičmene moždine¹⁶. Statički faktori odnose se na osteofite, degenerativne kifoze i sublukzacije, konstitucionalna suženja spinalnog kanala kao i hipertrofiju, odnosno zadebljanja *ligg. flava*¹⁷. Međutim, posebnu pažnju neophodno je posvetiti i dinamičkim mehaničkim faktorima, što i predstavlja neposredni doprinos ovog istraživanja. Naime, u slučajevima već postojeće ili nagoveštene statičke kompresije, pri mehaničkoj fleksiji vrata dolazi do „izduženja“ cervikalnog segmenta mijelona, sa mogućnošću dodatnog pritiska od strane ventralnih osteofita, dok za vreme ekstenzije vrata hipertrofisane i kalcifikovane *ligg. flava* mogu „potiskivati“ kičmenu moždinu koja dalje biva stešnena između njih i ventralnih osteofita. Ovakve ponavljane epizode, najčešće hiperekstenzije, imaju za posledicu prolazne akutne kompresije spinalne medule, oponašajući u „malom“ događaju kod akutne povrede kičmene moždine. Ovakvi događaji, najčešće i leže u osnovi kliničkih pogoršanja kakva se često viđaju kod bolesnika sa CSM¹⁸. Naposljetku, kao patofiziološki faktor beleži se i ishemija na nivou mikrocirkulacije, verovatna posledica smanjenog protoka kroz pijalne pleksuse, ali i verovatne venske kongestije i kompresije velikih krvnih sudova, kao prednje spinalne arterije¹⁹.

Kako je već ranije navedeno, prema sadašnjim stavovima dijagnoza CSM može se postaviti isključivo ukoliko bolesnik ima simptome i/ili radiološke znakove kompresije kičmene moždine⁷, uprkos činjenici da podudamosti u ove dve osovine nalaza, neretko nisu idealne²⁰. U isto vreme MRI cervikalnog segmenta izvesno predstavlja proceduru izbora u početnoj proceni bolesnika sa CSM, s obzirom na to da pored egzaktnog merenja stepena stenozne spinalnog kanala, omogućuje identifikaciju drugih oboljenja kičmene

Ilić TV, et al. Vojnosanit Pregl 2011; 68(3): 241–247.

moždine (npr. tumori, infarkti, subakutna kombinovana degeneracija), koja dolaze u obzir kao diferencijalne dijagnoze²⁰. Uprkos navedenom, u realnim kliničkim situacijama MRI veoma retko egzistira samostalno, budući da ova senzitivna metoda morfološke vizuelizacije neuralnih struktura često otkriva i patološke promene koje nisu u vezi sa simptomima kod bolesnika ili čak kod asimptomatskih bolesnika (lažno pozitivni nalazi), tako da izveštaj Teresija i sar.²¹ ukazuje da 57% bolesnika starijih od 65 godina ima bubrežne diska (*disc bulging*), a da više od četvrtine osoba u ovoj starosnoj grupi pokazuje na MRI snimcima znakove kompresije kičmene moždine.

Nadalje, prema rezultatima prethodnih studija spinalni nivoi pojačanog intenziteta signala u T2 sekvenci na MRI pregledu nisu odgovarali najznačajnijim nivoima medularne kompresije na funkcionalnim testovima evociranim potencijalima⁹, što potvrđuje, pored mehaničkih faktora, pretpostavljeni doprinos patofizioloških faktora poput edema, glioze, ishemije i poremećaja mikrocirkulacije²². Međutim, dosadašnja primena svih navedenih patofizioloških mehanizama najmanje je primenjivala mogućnost dinamičke mehaničke kompresije, tako da je, prema našim saznanjima, svega jednom do danas potvrđena u okviru neuroradioloških studija²³, a nikada nije evaluirana za neurofiziološke testove.

U definisanju značenja tehnika evociranih potencijala, pri evaluaciji ovih bolesnika, situacija je (podjednako kompleksna. U nastojanju da se objasne patofiziološki mehanizmi pretpostavljena je veća vulnerabilnost struktura kortikospinalnog trakta, nasuprot sistema dorzalnih kolumni²⁴, s obzirom na to da se kompresivni efekat ranije i većinom ispoljava anteriorno usled hernijacije cervikalnog diska.

Sa nivoa *n. medianus* i *n. tibialis* SSEP u upotrebi namenjeni su evaluaciji ovog kliničkog problema već oko 30 godina. Opštim konsenzusom smatra se da pojedine komponente na cervikalnom spinogramu, kao N13, odražavaju segmentnu disfunkciju kičmene moždine²⁵, ali uporedo sa nedovoljnom lokalizacionom preciznošću²⁶ anatomska pozicija sistema dorzalnih kolumni, kako je napred navedeno, ne odgovara potrebama što ranije identifikacije funkcionalnih abnormalnosti provođenja duž dugih puteva. Istine radi, nedavno je publikovana i jedna neurofiziološka studija u kojoj je evaluacijom latencija pojavljivanja izazvanih odgovora postignuta izvanredna senzitivnost koja se nasuprot MRI nalazima kreće do 98%, ali uz relativno oskudne kliničke podatke o toku i trajanju bolesti, čime je interpretacija ove publikacije ograničene vrednosti²⁷.

Opšte shvatanje je da su motorni evocirani potencijali, odnosno izvedeni parametar CVMP, senzitivniji u poređenju sa pokazateljima SSEP²⁸, te da čak obezbeđuju mogućnost supkliničke detekcije CSM^{29,30}.

Više je razloga uz pomoć kojih se mogu objasniti relativne prednosti MEP. Pre svega, CVMP odražava abnormal-

nosti kortikospinalnih vlakana sa najbržim provođenjem, a njegove abnormalnosti predstavljaju neposrednu disfunkciju piramidnog trakta usled, smatralo se, desinhronizacije signala koji putuju nishodno, njihove eventualne vremenske disperzije, postojanja konduktivnog bloka ili čak i aksonske degeneracije³¹. Istraživanja u kojima je primenjivano direktno registrovanje signala iz epiduralnog prostora pružile su novi uvid u verovatni mehanizam produženja CVMP, pridajući relativno mali značaj uspoređujući provođenja duž kortikospinalnih projekcija, a verovatnije preodenu vremensku sumaciju salve multiplih descendnih signala, čime spinalni alfa-motomi neuroni imaju duže vreme pražnjenja, stvarajući produženje CVMP³².

Od značaja je, takođe, komentarisati izbor ciljnih mišića za testiranje MEP kod naše grupe ispitanika, tim pre što klinička slika spastičkog tipa CSM vodi pre svega ka afekciji donjih ekstremiteta, odnosno poremećajima hoda. Razlog tome, smatra se, leži u somatotopskoj organizaciji kortikospinalnih vlakana u cervikalnoj meduli, za gornje i donje ekstremitete, pri čemu su poslednja smeštena više lateralno, pa, stoga, bivaju pre komprimovana²⁹. Ipak, kako u studijama tako i u kliničkoj rutini, izbor mišića šake opravdava se velikom intrinzičkom varijabilnošću MEP u mišićima donjih ekstremiteta³³, odnosno najvećom gustinom kortikomotoneuralnih projekcija za mišiće šake³⁴.

Međutim, uprkos generalnoj prednosti testiranja kortikospinalnih puteva, posebno u slučajevima tipičnih spastičkih mijelopatija, pojedine kliničke prezentacije CSM podrazumevaju predominantno senzornu simptomatologiju, bilo da je reč o striktno lokalizovanim segmentnim lezijama unutar sive mase, kao u slučajevima siringomijelija, ili tzv. dinamičke kompresije kičmene moždine u posterolateralnim delovima od strane hipertofisanih *ligg. flava*, što je i pokazano u studiji sa epiduralnim registrovanjem bolesnika sa CSM, ali urednim CVMP, gde je testiranje somatosenzitivnih projekcija potvrdilo funkcionalna oštećenja³⁵.

Zaključak

Izloženi rezultati ove studije upućuju na posebnu pažnju u evaluaciji bolesnika sa degenerativnim oboljenjima cervikalne kičme, naglašavajući suštinsku vrednost funkcionalnih testova koji mogu da anticipiraju jasne morfološke promene kakve se beleže neuroradiološkim tehnikama ispitivanja. Izbor neurofizioloških tehnika neophodno treba da sledi spektar simptoma i znakova prisutnih kod bolesnika, uz insistiranje na individualnom pristupu. Primena višestrukih modaliteta evociranih potencijala sa namenom testiranja integriteta dugih somatosenzitivnih i kortikospinalnih puteva uvećava verovatnoću rane detekcije mijelopatskih oštećenja kod bolesnika sa suspektom CSM.

L I T E R A T U R A

1. *Klineberg E.* Cervical spondylotic myelopathy: a review of the evidence. *Orthop Clin North Am* 2010; 41(2): 193–202.
2. *Montgomery DM, Brower RS.* Cervical spondylotic myelopathy. Clinical syndrome and natural history. *Orthop Clin North Am* 1992; 23(3): 487–93.

3. Moore AP, Blumhardt LD. A prospective survey of the causes of nontraumatic spastic paraparesis and a tetraparesis in 585 patients. *Spinal Cord* 1997; 35: 361-7.
4. Abbruzzese G, Dall'Agata D, Morena M, Simonetti S, Spadavecchia L, Severi P, et al. Electrical stimulation of the motor tracts in cervical spondylosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(6): 796-802.
5. Matz PG, Anderson PA, Holly LT, Groff MW, Heary RF, Kaiser MG, et al. The natural history of cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg Spine* 2009; 11(2): 104-11.
6. Ebersold MJ, Pare MC, Quast LM. Surgical treatment for cervical spondylitic myelopathy. *J Neurosurg* 1995; 82(5): 745-51.
7. Campi A, Pontecilli S, Gerevini S, Scotti G. Comparison of MRI pulse sequences for investigation of lesions of the cervical spinal cord. *Neuroradiology* 2000; 42(9): 669-75.
8. Lo YL. How has electrophysiology changed the management of cervical spondylotic myelopathy? *Eur J Neurol* 2008; 15(8): 781-6.
9. Lo YL, Chan LL, Lim W, Tan SB, Tan CT, Chen JLT, et al. Systemic correlation of transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging in cervical spondylotic myelopathy. *Spine* 2004; 29(10): 1137-45.
10. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008-39.
11. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108(1): 1-16.
12. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(4): 720.
13. Hess CW, Mills KR, Murray NMF, Schriefel TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22(6): 744-52.
14. Ilić TV. Guidelines 6. Motor evoked potentials. In: *Martinović Ž*, editor. Guidelines for clinical neurophysiology – II Evoked potentials. International symposium on clinical neurophysiology. 2008 Oct 27; Belgrade: Engrami; 2008. p. 86-106. (Serbian)
15. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 1-304.
16. Baron EM, Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. *Neurosurgery* 2007; 60(1 Suppl 1): S35-41.
17. Yue WM, Tan SB, Tan MH, Kob DC, Tan CT. The Torg-Pavlov ratio in cervical spondylotic myelopathy: a comparative study between patients with cervical spondylotic myelopathy and a nonspondylotic, nonmyelopathic population. *Spine* 2001; 26(16): 1760-4.
18. Iehibara K, Taguchi T, Sakuramoto I, Kawano S, Kawai S. Mechanism of the spinal cord injury and the cervical spondylotic myelopathy: new approach based on the mechanical features of the spinal cord white and gray matter. *J Neurosurg* 2003; 99(3 Suppl): 278-85.
19. Schmidt RD, Markowich V. Nontraumatic spinal cord compression. *J Emerg Med* 1992; 10(2): 189-99.
20. Al-Mefty O, Harkey LH, Middleton TH, Smith RR, Fox JL. Myelopathic cervical spondylotic lesions demonstrated by magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1988; 68(2): 217-22.
21. Teresi LM, Lufkin RB, Reicher MA, Moffit BJ, Vinuela FV, Wilson GM, et al. Asymptomatic degenerative disk disease and spondylosis of the cervical spine: MR imaging. *Radiology* 1987; 164(1): 83-8.
22. Baptiste DC, Fehlings MG. Pathophysiology of cervical myelopathy. *Spine J* 2006; 6(6 Suppl): 190S-7S.
23. Koschorek F, Jensen HP, Tervey B. Dynamic studies of cervical spinal canal and spinal cord by magnetic resonance imaging. *Acta Radiol Suppl* 1986; 369: 727-9.
24. Ogino H, Tada K, Okada K, Yonenobu K, Yamamoto T, Ono K, et al. Canal diameter, anteroposterior compression ratio, and spondylotic myelopathy of the cervical spine. *Spine* 1983; 8(1): 1-5.
25. Restuccia D, Di Lazzaro V, Lo Monaco M, Evoli A, Valeriani M, Tonali P. Somatosensory evoked potentials in the diagnosis of cervical spondylotic myelopathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992; 32(7-8): 389-95.
26. Khan MR, McInnes A, Hughes SP. Electrophysiological studies in cervical spondylosis. *J Spinal Disord* 1989; 2(3): 163-9.
27. Nakai S, Sono M, Shimizu T. Somatosensory evoked potentials (SEPs) for the evaluation of cervical spondylotic myelopathy: utility of the onset-latency parameters. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(10): 2396-404.
28. Simó M, Szirmai I, Arányi Z. Superior sensitivity of motor over somatosensory evoked potentials in the diagnosis of cervical spondylotic myelopathy. *Eur J Neurol* 2004; 11(9): 621-6.
29. Brumbajel C, Claus D. Central motor conduction time to upper and lower limbs in cervical cord lesions. *Arch Neurol* 1994; 51(3): 245-9.
30. Travlos A, Pant B, Eisen A. Transcranial magnetic stimulation for detection of preclinical cervical spondylotic myelopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73(5): 442-6.
31. Mills KR, Murray NM. Corticospinal tract conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1985; 18(5): 601-5.
32. Kaneko K, Taguchi T, Morita H, Yonemura H, Fujimoto H, Kawai S. Mechanism of prolonged central motor conduction time in compressive cervical myelopathy. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(6): 1035-40.
33. Browner B, Qiao J. Characteristics and variability of lower limb motoneuron responses to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97(1): 49-54.
34. Ziemann U, Ilić TV, Alle H, Meintzschel F. Corticomotoneuronal excitation of three hand muscles determined by a novel penta-stimulation technique. *Brain* 2004; 127(Pt 8): 1887-98.
35. Kaneko K, Kato Y, Kojima T, Imajo Y, Taguchi T. Epidurally recorded spinal cord evoked potentials in patients with cervical myelopathy and normal central motor conduction time measured by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(7): 1467-73.

Rad primljen 27. VII 2010.
Revidiran 31. VIII 2010.
Prihvaćen 13. IX 2010.

Процена ефикасности и токсичности протокола цисплатин, 5-флуороурацил и леуковорин у односу на протокол 5-флуороурацил, доксорубицин и митомицин Ц у лечењу локално одмаклог и метастатског карцинома желуца

Зоран Андрић¹, Томислав Ранђеловић¹, Владимир Ковчин¹, Јасмина Гутковић¹, Слободанка Цревар², Зафир Муртезани¹, Сања Костић¹

¹Клиника за онкологију, Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

²Поликлиника „Интермед плус“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод О избору најефикаснијег и најмање токсичног хемиотерапијског протокола за лечење болесника с узнапредовалим карциномом желуца нема консензуса. Данас је доступно неколико терапијских протокола за његово лечење.

Циљ рада Циљ студије био је да се упореде ефикасност и токсичност хемиотерапијских протокола *FAM* (флуороурацил, доксорубицин, митомицин) и *CDDP, FU/FA* (цисплатин, флуороурацил, леуковорин) у лечењу болесника с локално одмаклим и метастатским карциномом желуца.

Метода рада Рандомизовано испитивање обухватило је 50 особа чија је болест била у стадијуму локално одмакле или метастатске болести и који претходно нису лечени хемиотерапијом. Процењивани су токсичност терапије, одговор на примењено лечење и преживљавање болесника. У статистичкој анализи података коришћени су χ^2 -тест, Каплан-Мајерове (*Kaplan-Meier*) криве и *logrank* тест.

Резултати Стопа одговора је у групи болесника који су примали *FAM* била 20%, а у групи која је примала *CDDP, FU/FA* 24% (у обе групе је код по 4% болесника забележен комплетан терапијски одговор), али без статистички значајне разлике. Медијана преживљавања је била 10,9 месеци у групи испитаника који су примали *FAM*, а 11,8 месеци у групи испитаника који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA*, али без статистички значајне разлике. Смртног исхода услед лечења није било, али су се нехематолошке и хематолошке токсичности јавиле са значајно мањом учесталашћу код болесника који су примали *CDDP, FU/FA*.

Закључак Оба хемиотерапијска протокола су показала умерену ефикасност. Резултати студије говоре у прилог оправданости примене оба протокола, а с обзиром на токсичност, протоколу *CDDP, FU/FA* се може дати мала предност у лечењу болесника с локално одмаклим и метастатским карциномом желуца. Нове стратегије су неопходне ради постизања бољег терапијског дејства.

Кључне речи: карцином желуца; хемиотерапија; комбинација; ефикасност терапије; токсичност лека

УВОД

Иако се у последњих педесет година бележи смањење инциденције карцинома желуца широм света, ова болест се и даље налази на четвртном месту по стопи умирања болесника од малигних обољења [1]. Карцином желуца је и даље изазов за лечење, јер се код већине оболелих особа болест открије када је већ узнапредовала. Патогенеза карцинома желуца је највероватније мултифакторска и чини комбинацију дејства фактора ризика из спољашње средине и постојања генетске предиспозиције.

Дијагноза карцинома желуца се најчешће поставља касно, јер се код 80% болесника не испољавају симптоми обољења у првим фазама развоја карцинома [2]. Губитак тежине, бол у трбуху, мучнина, повраћање, тежина у трбуху и симптоми желудачне улкусне болести удружени су с одмаклим стадијумима обољења. Метода избора у дијагности-

ковању карцинома желуца јесте езофагогастроуденоскопија (ЕГД), која је високо специфична и сензитивна, нарочито када се комбинује с применом ендоскопске биопсије [3]. Патохистолошки, више од 95% малигних неоплазми желуца су аденокарциноми; осталих 5% чине лимфоми, лејомиосаркоми и ређе карциноидни тумори, карциносаркоми и сквамозелуларни карциноми [4].

Хируршка ресекција је и даље најефикаснији начин постизања локалне контроле болести, али је применљива само у 25-30% случајева. Кључна је улога одређивања стадијума болести у одвајању подгрупе болесника погодних за куративну хирургију од оних који могу остварити корист комбинованом хемиотерапијом (ХТ) и радиотерапијом или палијативним лечењем. У локално узнапредовалом и метастатском стадијуму болести терапија избора је ХТ, али још не постоји стандардни режим прве линије лечења.

Correspondence to:

Zoran ANDRIĆ
KBC „Bežanijska kosa“
Autoput bb, 11000 Beograd
Srbija
drzoranandric@gmail.com

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се упореди ефикасност два ХТ протокола и утврди који од њих има повољнији профил токсичности. Два испитивана ХТ протокола су комбинација флуороурацила, адриамицина и митомицина (FAM) и комбинација цисплатина (CDDP) и 5-флуороурацила и фолне киселине (FU/FA).

МЕТОДЕ РАДА

У рандомизирану ретроспективну студију четврте фазе укључени су болесници с хистолошком потврдом карцинома желуца чија је болест била у стадијуму локално одмакле или метастатске болести и који претходно нису били лечени применом ХТ ни адјуватним, ни системским приступом. Други критеријуми укључивања били су уобичајени критеријуми према препорукама водича референтних америчких и европских удружења стручњака за примену ХТ, што је процењено на основу клиничког налаза, резултата лабораторијских анализа и радиолошких снимака. На основу већ поменутих налаза такође се одлучивало о испуњености критеријума за неукључивање у студију у складу с референтним смерницама за лечење.

Током студије посматрани су: 1) токсичност терапије, која је процењивана на основу критеријума Националног института за рак Сједињених Америчких Држава [5] (комплетна крвна слика са диференцијалном леукоцитном формулом првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка; функционални тестови јетре првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка; ниво креатинина у серуму првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка); 2) одговор на терапију, који је процењиван на основу стандардних критеријума [6] (након сваког другог циклуса ХТ примењиване су одговарајуће дијагностичке методе – рендгенографија плућа, ехотомографија абдомена, СТ грудног коша и абдомена – ради потврде постизања комплетне ремисије); 3) преживљавање болесника.

Поред одговора на лечење, ефикасност терапије процењивана је и на основу: трајања терапијског одговора (које се рачунало од тренутка постизања комплетне регресије, потврђене четири недеље од последњег циклуса ХТ до датума забележене прогресије или пак од дана првог третмана до датума потврђене прогресије у случају парцијалног терапијског одговора), укупног преживљавања (време од примене првог циклуса ХТ до смртног исхода, без обзира на узрок смрти) и стопе једногодишњег и двогодишњег преживљавања болесника.

Уводне дијагностичке методе за испитивање или снимање свих места захваћених болешћу понављане су после сваког другог циклуса ХТ, а подразумевале су рендгенографију плућа, ехотомографију абдомена, а код потврде комплетне ремисије болести компјутеризовану томографију (СТ) грудног коша и абдомена.

Други дијагностички поступци су примењивани у зависности од уочених симптома и знакова обољења који би указивали на нову локализацију болести.

Болесници предвиђени да примају терапију према протоколу FAM добијали су 5-флуороурацил у дози од $450 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (првог дана сваког циклуса ХТ – Д1) у болусном режиму, доксорубицин у дози од $50 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1) и митомицин Ц у дози од 8 mg/m^2 (Д1). Интервали између циклуса ХТ у овој групи трајали су три недеље.

Болесници предвиђени да примају терапију према протоколу CDDP, FU/FA примали су 5-флуороурацил у дози од $425 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1-5) у болусном режиму, леуковорин у дози од $20 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1-5) и CDDP у дози од $80 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1), уз одговарајућу уобичајену премедикацију. Интервали између циклуса трајали су четири недеље.

Критеријуми за прекид примене ХТ били су: напредовање болести после два циклуса ХТ и напредовање болести након постигнуте комплетне или парцијалне ремисије, односно стабилизације болести у групи CDDP, FU/FA, а у групи FAM након примене максималне кумулативне дозе доксорубицина (осам или девет циклуса, у зависности од телесне површине болесника, тј. 450 mg/m^2 доксорубицина).

Свака хематолошка и нехематолошка токсичност степена III-IV била је разлог за модификацију доза или одлагање лечења [5].

Добијени подаци су статистички обрађени применом метода дескриптивне статистике – мера централне тенденције (средња вредност, медијана) и мера варијабилитета (стандардна девијација и распон). За утврђивање значајности разлика коришћени су χ^2 -тест и Фишеров (Fisher) тест. За анализу и графички приказ вероватноће преживљавања и времена до прогресије болести код две групе болесника коришћена је Каплан-Мајерова (Kaplan–Meier) метода. За испитивање разлика у трајању одговора и укупном преживљавању болесника који су добијали две терапијске групе коришћен је *logrank* тест.

РЕЗУЛТАТИ

У Клиничко-болничком центру „Безанијска коса” у Београду у периоду 2006–2009. године дијагностиковано је и лечено укупно 50 болесника с локално одмаклим или метастатским карциномом желуца. Сви болесници су лечени према препорукама Европског друштва за медицинску онкологију (ESMO): 25 је примало ХТ према протоколу FAM, а 25 према схеми CDDP, FU/FA. Обе групе испитаника биле су сличне према старости, полу, клиничком стадијуму обољења и општем здравственом стању (Табела 1).

Дифузни карцином желуца је била чешћа патолошко-категорија у обе групе испитаника (72% у групи FAM и 76% у групи CDDP, FU/FA), али без статистички значајне разлике.

Од укупно 50 болесника, 19 је лечено због релапса болести (38%), а 31 болесник због иницијално

дијагностиковане метастатске болести (62%). Претходно је хируршки лечено 36% болесника који су примали протокол *FAM* и 40% који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA*, и разлика није била статистички значајна. Просечно време до напредовања болести такође је било слично у обе групе (4,75 месеци и 4,63 месеца).

Укупно су примењена 263 циклуса ХТ: 130 у групи испитаника који су примали *FAM* и 133 код болесника који су примали терапијску грану *CDDP, FU/FA*. Медијана примењених циклуса по болеснику у групи која је примала *FAM* била је 5,0, са 95-процентним интервалом поверења (95%CI) од 4,8 до 5,6, а у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* 5,5, са 95%CI од 4,9 до 5,7.

Између две посматране групе испитаника није било разлике у укупном терапијском одговору: 20% код болесника који су примали *FAM* и 24% који су примали терапијску грану *CDDP, FU/FA* (Табела 2).

У групи болесника која је примала *FAM* медијана преживљавања била је 11,00 месеци (95%CI=8-12), а у групи која је примала *CDDP, FU/FA* 11,80 месеци (95%CI=9-13). Разлика није била статистички значајна (Графикон 1).

Стопе једногодишњег и двогодишњег преживљавања испитаника који су лечени протоколима *FAM* и *CDDP, FU/FA* приказане су у табели 3.

Табела 1. Одлике испитиваних болесника
Table 1. Characteristics of the enrolled patients

Параметар Parameter		Групе болесника Groups of patients		p
		<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)	
Пол Gender	Мушки Male	18 (72%)	20 (80%)	0.508
	Женски Female	7 (28%)	5 (20%)	
Старост (године) Age (years)	Медијана Median	61	57	0.170
	Распон Rang	41-72	40-70	
Опште стање (КИ) General condition (KI)	100%	3 (12%)	6 (24%)	0.439
	90%	16 (64%)	12 (48%)	
	80%	6 (24%)	7 (28%)	
Патолошко дијагноза тумора Pathohistological diagnosis of tumour	Дифузни тип Diffuse type	18 (72%)	19 (76%)	0.542
	Интестинални тип Intestinal type	7 (28%)	6 (24%)	
Стадијум болести Disease stage	Локално одмакли Locally advanced	4 (16%)	5 (20%)	0.713
	Метастатски Metastatic	21 (84%)	20 (80%)	
Ранија операција Previous surgery	Да Yes	9 (36%)	10 (40%)	0.771
	Не No	16 (64%)	15 (60%)	
Време до релапса болести – за оперисане (месеци) Time to relapse – for the operated (months)	Просечно Average	4.75	4.63	0.645
	Распон Rang	3-7	2-7	
Број циклуса ХТ Number of CHT cycles	Медијана Median	5.0	5.5	0.665
	Распон Rang	3-6	3-6	

КИ – индекс Карнофског; ХТ – хемотерапија; n – број испитаника; *FAM* – флуороурацил, адриамин, митомин; *CDDP, FU/FA* – цисплатин, 5-флуороурацил/фолна киселина
KI – Karnofsky Index; CHT – chemotherapy; n – number of patients; *FAM* – fluorouracil, adriamycin, mitomycin; *CDDP, FU/FA* – cisplatin, 5-fluorouracil/folinic acid

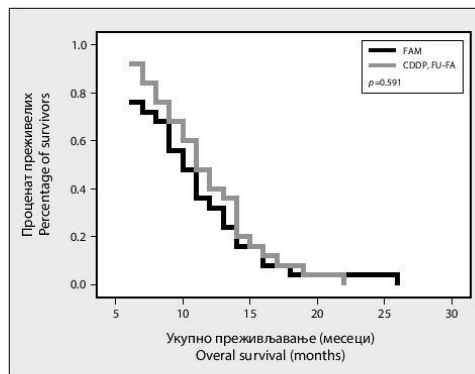
Поређењем укупног преживљавања болесника постигнутог применом ова два ХТ режима у односу на стадијум болести није утврђена разлика између посматраних група испитаника (Графикони 2 и 3). Медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу који су лечени протоколом *FAM* била је 16 месеци (95%CI=10,22), а болесника с метастатским стадијумом обољења у истој групи 10 месеци (95%CI=8,11; *logrank* тест, $p>0,05$), док је у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* медијана преживљавања болесника са стадијумом локално одмакле болести била 14,8 месеци (95%CI=11,19), а болесника с метастатским стадијумом обољења 10 месеци (95%CI=9,13; *logrank* тест, $p>0,05$).

Просечно време трајања одговора на терапију је у групи болесника који су примали *FAM* било је 5,3 месе-

Табела 2. Терапијски одговор испитаника две групе
Table 2. Therapeutic response of the patients of two groups

Терапијски одговор Therapeutic response	Групе болесника Groups of patients	
	<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)
Комплетан одговор Complete response	1 (4%)	1 (4%)
Парцијални одговор Partial response	4 (16%)	5 (20%)
Укупан одговор Total response	5 (20%)	6 (24%)
Стабилна болест Stabile disease	12 (48%)	13 (52%)
Напредовање болести Disease in progression	8 (32%)	6 (24%)

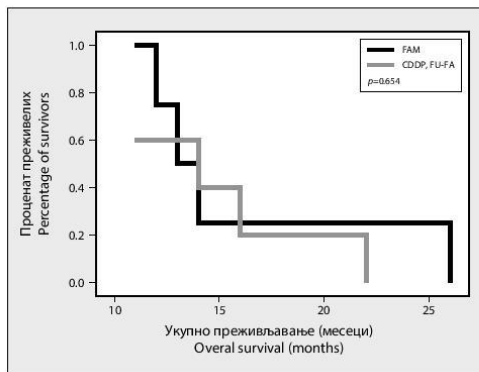
$p>0.05$



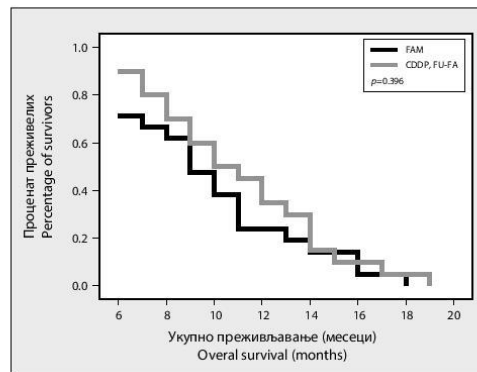
Графикон 1. Разлика у укупном преживљавању болесника између две терапијске групе
Graph 1. The difference in overall survival between two therapy groups

Табела 3. Стопа једногодишњег и двогодишњег преживљавања испитаника две групе
Table 3. One-year and two-year survival rates of the patients of two groups

Преживљавање Survival	Групе болесника Groups of patients	
	<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)
Једногодишње One-year	9 (36%)	12 (18%)
Двогодишње Two-year	1 (4%)	0



Графикон 2. Разлика у укупном преживљавању болесника са локално одмаклим карциномом желуца између две терапијске групе
Graph 2. The difference in overall survival of patients with locally advanced gastric cancer between two therapy groups



Графикон 3. Разлика у укупном преживљавању болесника са метастатским карциномом желуца између две терапијске групе
Graph 3. The difference in overall survival of patients with metastatic gastric cancer between two therapy groups

ца, а код испитаника који су лечени протоколом CDDP, FU/FA 5,9 месеци (Графикон 4). Ова разлика није била статистички значајна.

Ни у једној групи испитаника нису забележене фебрилне неутропеније, нити смрти изазване тровањем.

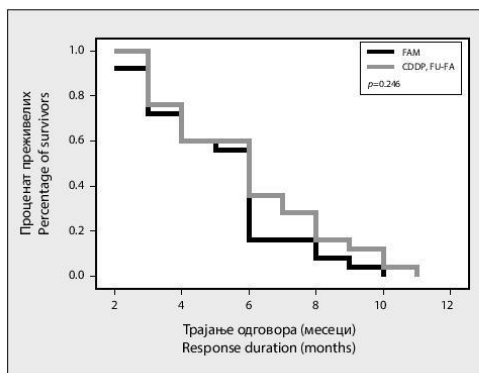
У табели 4 приказана је разлика у клинички значајној токсичности између две групе испитаника, где се види да је значајно већа појава хематолошких токсичности трећег и четвртог степена и алопеције у односу на број испитаника у групи болесника који су примали FAM. Ова разлика била је високо статистички значајна (Фишерев тест).

У значајно већем броју циклуса у групи болесника који су лечени протоколом FAM забележене су алопеција и хематолошка токсичност трећег и четвртог степена у поређењу са групом болесника који су примали CDDP, FU/FA ($p < 0,01$), док је појава периферне неуропатије (III и IV степена) забележена у значајно већем броју циклуса у групи испитаника лечених протоколом CDDP, FU/FA у поређењу са другом групом болесника ($p < 0,01$). Треба поменути да су све неуропатије

биле II и III степена и да су болесници лечени конзервативним методама. Дијареје трећег степена установљене су код два испитаника која су примала FAM и три болесника групе која је лечена према протоколу CDDP, FU/FA. Ова разлика није била статистички

Табела 4. Токсичности III и IV степена у две групе испитаника у односу на број болесника
Table 4. Toxicities gradus III i IV in two subject groups with respect to number of patients

Токсичност Toxicity	Групе болесника Groups of patients		p
	FAM (n=25)	CDDP, FU/FA (n=25)	
Без токсичности Without toxicities	3 (12%)	18 (72%)	<0.01
Хематолошка токсичност Hematological toxicity	3 (12%)	-	<0.01
Периферна неуропатија Peripheral neuropathy	-	4 (16%)	<0.01
Алопеција Alopecia	20 (80%)	-	<0.01
Дијареја Diarrhea	2 (8%)	3 (12%)	>0.05
Бубрежна токсичност Renal toxicity	-	-	-



Графикон 4. Разлика у трајању одговора између две терапијске групе
Graph 4. The difference in response duration between two therapy groups

Табела 5. Токсичности III и IV степена у две групе испитаника у односу на број примењених циклуса хемиотерапије
Table 5. Toxicities grada III i IV in two subject groups with respect to the number of applied cycles of chemotherapy (CHT)

Токсичност Toxicity	Групе болесника Groups of patients		p
	FAM (n=130)	CDDP, FU/FA (n=133)	
Хематолошке Haematological	9	-	<0.01
Дијареја Diarrhoea	4	4	>0.05
Алопеција Alopecia	89	-	<0.01
Бубрежне компликације Renal complications	-	-	-
Периферна неуропатија Peripheral neuropathy	-	6	<0.01

n – број циклуса хемиотерапије
n – number of cycles of chemotherapy

значајна ($p > 0,05$), а није био потребан ни прекид терапије (Табела 5).

Опште стање болесника утицало је на одлуку да ли ће болесници и после напредовања болести након примарне ХТ бити лечени секундарном ХТ. У нашој студији су по четири болесника у обе групе лечена секундарном ХТ (супротни протоколи, код два болесника капецитабин). Забележена је високо статистички значајна разлика у преживљавању испитаника који су примали секундарну ХТ у односу на оне који је нису примали: средња вредност преживљавања код ових болесника била је 18,3 месеца, а код испитаника који нису примали секундарну ХТ 10,7 месеци.

ДИСКУСИЈА

Карцином желуца се убрја у релативно хемиосензитивне туморе. Без лечења, болесници са стадијумом локално одмакле и метастатске болести живе од три месеца до пет месеци [7]. На основу ранијих истраживања сада је потпуно јасно да ХТ код ових болесника значајно продужава њихово укупно преживљавање (применом различитих протокола и до 13 месеци) (Табела 6).

Флуороурацил је лек који као монотерапија показује стопе одговора до 21%, па је на основу тога и најчешће коришћен у оквиру различитих комбинованих протокола у лечењу болесника с одмаклим и метастат-

ским карциномом желуца [8, 9]. Слично дејство су у монотерапији показали и антрациклини и митомидин Ц [10], па је ова комбинација лекова (FAM) дуго примењивана као стандард у лечењу оболелих од карцинома желуца. Међутим, ове комбинације лекова (прва генерација) нису показале очекиване резултате у вези с ефикасношћу, уз цену високе токсичности [11]. Једна од студија Европске организације за истраживање и лечење рака (EORTC) [12] доказала је да је комбинација FAM са метотрексатом (FAMTX) делотворнија од самог протокола FAM и када је у питању стопа одговора, и када је реч о укупном преживљавању болесника. У обе групе испитаника у овој студији забележене су смрти услед токсичности (FAMTX 4%, FAM 3%). Једногодишње преживљавање било је 41% у групи болесника који су примали FAMTX, а 29% у групи испитаника који су лечени протоколом FAM, док две године није преживео ниједан болесник из ове групе, за разлику од 9% болесника који су примали FAMTX. Ефикасност ове комбинације лекова је доведена у питање после објављивања резултата студије из 1985. године, када су приказане исте стопе одговора и преживљавања у групама болесника који су примали FAM и монотерапију 5-флуороурацилом [13]. На основу резултата студија у којима је постигнут позитиван ефекат монотерапије цисплатином у лечењу карцинома желуца код око 20% болесника [14], цисплатин је уведен у различите комбиноване режиме. У првим студијама протокол етопозид, доксорубин и цисплатин (EAP) показао је ефикасност од 64% [15]. Нешто касније рађене студије су забележиле одговор код 30-40% болесника, а уочен је и велики број смрти услед токсичности [16, 17]. Протокол етопозид, леуковорин и 5-флуороурацил (ELF) уведен је ради смањења токсичности и, премда су прелиминарни резултати говорили у прилог овом режиму (стопе одговора 53%), касније студије нису потврдиле његову корист [18, 19].

Разлог за испитивање цисплатина у комбинацији са 5-флуороурацилом код болесника с карциномом желуца је синергистичко дејство с флуороурацилом. Утврђени су и синергистички механизми дејства продужене инфузије 5-флуороурацила и цисплатина код карцинома желуца: појачање модулаторног дејства леуковорина и повећање броја апоптоза у туморском ткиву [20]. Многи аутори су наишли на потешкоће у доказивању користи додавања цисплатина у односу на монотерапију флуороурацилом. Корејска студија фазе III упозорила је да се, упркос значајном продужењу времена до напредовања болести, није уочило продужење укупног преживљавања болесника који су примали цисплатин и 5-флуороурацил у односу на монотерапију флуороурацилом [21]. У студији јапанских аутора такође није утврђено продужење преживљавања болесника [22]. Као разлог за овакве резултате у две групе болесника поменути су и различити прогностички фактори који су могли да утичу на њихово преживљавање. Иако није било статистички значајне разлике, скирусни типови карцинома, метастазе у јетри и перитонеумска карциноза забележени су с ве-

Табела 6. Приказ изабраних студија које су упоређивале различите хемиотерапијске режиме у лечењу локално одмаклог и метастатског карцинома желуца

Table 6. Review of chosen studies in which different chemotherapeutic regimens for treatment of locally advanced and metastatic gastric cancer were compared

Аутор [референца] Author [reference]	Протокол Protocol	Број испитаника Number of patients	Стопа одговора (%) Response rate (%)	Укупна медијана преживљавања (месеци) Overall survival median (months)
Ohtsu [22]	5-FU	105	11.4	7.1
	CF	105	34.3	7.3
	UFTM	70	8.6	6
Vanhoefler [24]	FAMTX	133	12	6.7
	ELF	132	9	7.2
	FUP	134	20	7.2
Icli [25]	ECF	67	15.3	5
	EEC	67	20.3	6
Webb [26]	ECF	111	45	8.9
	FAMTX	108	21	5.7
Ross [27]	ECF	289	42.4	9.4
	MCF	285	44.1	8.7
Наша студија Our study	FAM	25	20	10.9
	CDDP, FU/FA	25	24	11.8

5-FU – 5-флуороурацил; CF – цисплатин, 5-флуороурацил; UFTM – урацил, FT-207, митомидин Ц; FAMTX – флуороурацил, адриамицин, митомидин + метотрексат; ELF – етопозид, леуковорин, 5-флуороурацил; FUP – флуороурацил, цисплатин; ECF – епирубидин, цисплатин, 5-флуороурацил; EEC – етопозид, епирубидин, цисплатин; MCF – митомидин, цисплатин, флуороурацил; FAM – флуороурацил, адриамицин, митомидин; CDDP – цисплатин; FU/FA – 5-флуороурацил/фолна киселина

5-FU – 5-fluorouracil; CF – cisplatin, 5-fluorouracil; UFTM – uracil, FT-207, mitomycin C; FAMTX – fluorouracil, adriamycin, mitomycin + methotrexate; ELF – etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil; FUP – fluorouracil, cisplatin; ECF – epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil; EEC – etoposide, epirubicin, cisplatin; MCF – mitomycin, cisplatin, fluorouracil; FAM – fluorouracil, adriamycin, mitomycin; CDDP – cisplatin; FU/FA – 5-fluorouracil/folinic acid

ћом учесталосту код испитаника који су лечени цисплатином. Анализом подгрупа испитаника у односу на наведене категорије, резултат медијане укупног преживљавања је говорио у корист групе болесника која је примала цисплатин. То је био довољан мотив за покушај да се овај лек и флуороурацил утврде као нови стандард у лечењу особа с метастатским карциномом желуца, међутим, већа инциденција токсичности у тој групи, као и већи број болесника који је одбио да настави лечење били су фактори који су онемогућили ову намеру. С обзиром на то да је примарни циљ ове две студије било укупно преживљавање болесника, цисплатин није препоручен као стандард за лечење од карцинома желуца.

У нашој студији резултати лечења две групе болесника применом два ХТ протокола нису се статистички значајно разликовали: укупна стопа одговора у групи испитаника који су примали *FAM* била је 20%, а у групи испитаника лечених протоколом *CDDP, FU/FA* 24%. Укупна медијана преживљавања болесника у потоњој групи била је нешто већа (11,8 месеци), али у односу на испитанике који су примали *FAM* (10,9 месеци) није забележена статистички значајна разлика. Разлика у преживљавању испитаника две групе није утврђена ни у погледу стадијума болести. Наиме, као што се и очекивало, испитаници с обољењем у метастатској фази живели су краће од болесника с локално одмаклом болешћу. У групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу била је 16 месеци, а с обољењем у метастатском стадијуму 10 месеци. У групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу била је 14,8 месеци, а болесника код којих је утврђен метастатски стадијум обољења 10 месеци.

У нашем истраживању није забележена статистички значајна разлика у погледу трајања терапијског одговора. У групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* медијана трајања одговора била је 5,3 месеца, а у групи лечених протоколом *CDDP, FU/FA* 5,9 месеци. Једногодишње преживљавање болесника прве групе било је 36%, а болесника друге групе 48%, док је две године преживео само један болесник који је примао *FAM*.

Разлика у стопама одговора и укупном преживљавању болесника између наше студије и истраживања у свету може се тумачити чињеницом да наша серија ипак има најмањи број болесника и да ниједна од раније рађених студија (осим јапанских аутора) није примењивала 5-флуороурацил у болусним дозама, већ у континуираним режимима.

Ни у једној групи испитаника нису забележене смрти услед токсичности, као ни фебрилне неутропеније. Значајно већи број хематолошких токсичности трећег и четвртог степена и алопеција у односу на број испитаника забележен је у групи болесника који су примали *FAM*, што је била високо статистички значајна раз-

лика. У групи болесника који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA* дијагностиковано је више периферних неуропатија, али већина је била степена I и II, што није захтевало додатне промене начина лечења или његов прекид.

Чак ни после извођења свих ових студија у свету још нема консензуса о томе који је ХТ протокол најефикаснији у лечењу особа с карциномом желуца. Иако многи протокол *ECF* (епирубицин, цисплатин, флуороурацил) сматрају једним од најделотворнијих, његова ефикасност је процењена у само једној рандомизираној студији фазе III, те су потребна додатна испитивања. Дотад се као подједнако активни могу користити протоколи *ELF, FUP* (флуороурацил, цисплатин) и *FAMTX*. Треба поменути и групу биолошких лекова, од којих скорашње студије највише издвајају херцептин (студија *TOGA*) и цетуксимаб [23]. Даља истраживања су потребна до увођења једног од протокола у стандард лечења особа оболелих од карцинома желуца.

ЗАКЉУЧАК

На основу постављених циљева рада, методолошких претпоставки и образложених резултата, могу се формулисати следећи закључци:

1. Ефикасност примењених хемиотерапијских режима у погледу постигнутог укупног терапијског одговора је очекиваног нивоа, у складу је с подацима из литературе и није била различита у посматраним групама болесника;
2. Остварена медијана преживљавања болесника који су лечени протоколом *FAM* од 10,9 месеци није се статистички значајно разликовала од медијане преживљавања у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* од 11,8 месеци. Медијане преживљавања у обе групе испитаника су нешто веће од оних које су забележене у литератури. Није било разлике у медијани преживљавања испитаника две групе у односу на стадијум болести;
3. Није остварена разлика у трајању максимално постигнутог терапијског одговора две групе;
4. Једногодишње и двогодишње преживљавање испитаника обе групе биле су на очекиваном нивоу, а налази су у складу с подацима из литературе;
5. Токсичност два испитивана ХТ режима је такође била очекиваног – различитог – профила. Запажене су статистички значајно већа укупна хематолошка токсичност и алопеција у групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* у поређењу са групом болесника који су примали *CDDP, FU/FA*;
6. Ова студија својим резултатима говори у прилог оправданости примене у свакодневној клиничкој пракси оба терапијска режима, а с обзиром на степен токсичности, протоколу *CDDP, FU/FA* се може дати блага предност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniel M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18:581-92.
2. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.829-44.
3. Cappell MS, Friedel D. The role of esophagogastro-duodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders. *Med Clin North Am.* 2002; 86:1165-216.
4. Gunderson LL, Donohue JH, Burch PA. *Stomach.* In: Abeloff MD. *Clinical Oncology.* New York: Churchill Livingstone; 2001. p.323:1413-6.
5. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events – instructions and CTCAE v3.0 Instructions and Guidelines. Build 3.07 [updated 2006 Aug 9; cited 2008 Jul 7]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
6. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14.
7. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin, and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 1995; 71:587-91.
8. Popov IP, Jelić SB, Krivokapić ZV, Jezdić SD, Pesko PM, Micev MT, et al. Bimonthly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil vs EAP regimen in patients with advanced gastric cancer. A randomized phase II study. *Med Oncol.* 2008; 25:73-80.
9. Moynihan T, Hansen R, Anderson T, Quebbeman E, Beatty P, Ausman R, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1988; 11:461-4.
10. Cocconi G. Chemotherapy of advanced gastric cancer: to be completely rewritten? *Ann Oncol.* 1994; 5:8-11.
11. MacDonald J, Schein P, Woolley P, Smythe T, Ueno W, Hoth D, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med.* 1980; 93:533-6.
12. Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, Blijham G, Mulder N, Planting A, et al. An EORTC Gastrointestinal Group evaluation of the combination of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, combined with adriamycin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1986; 4:1799-803.
13. Cullinan S, Moertel C, Fleming T, Rubin J, Krook J, Everson L, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment in advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA.* 1985; 253:2061-7.
14. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(2):204-13.
15. Preusser P, Wilke H, Achterath W, Fink U, Lenaz L, Heinicke A, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1310-7.
16. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1992; 10:541-8.
17. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer.* 2002; 94:641-6.
18. Wilke H, Preusser P, Fink U. New developments in the treatment of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1990; 17:61-70.
19. Partyka S, Dumas P, Ajani JA. Combination chemotherapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factors in patients with locoregional and metastatic gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 1999; 85:2336-9.
20. Kim R, Tanabe K, Inoue H, Toge T. Mechanism(s) of antitumor action in protracted infusion of low dose 5-fluorouracil and cisplatin in gastric carcinoma. *Int J Oncol.* 2002; 20:549-55.
21. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer.* 1993; 71:3813-8.
22. Ohtsu A, Shimada Y, Shira K, Bouku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol.* 2003; 21:54-9.
23. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9742):687-97.
24. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2648-57.
25. Icli F, Celik I, Aykan F, Uner A, Demirkazik A, Ozet A, et al. A randomized phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer.* 1998; 83:2475-80.
26. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15:261-7.
27. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial of comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1996-2004.

Evaluation of the Efficacy and Toxicity of Protocol Cisplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin Compared to Protocol Fluorouracil, Doxorubicin and Mitomycin C in Locally Advanced and Metastatic Gastric Cancer

Zoran Andrić¹, Tomislav Randjelović¹, Vladimir Kovčičin¹, Jasmina Gutović¹, Slobodanka Crevar², Zafir Murtezani¹, Sanja Kostić¹

¹Clinic for Oncology, Medical Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

²Polyclinic Intermed Plus, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Still there is no consensus on the choice of the most efficient and the least toxic chemotherapy regimen in the treatment of advanced gastric cancer. Nowadays few therapy protocols are available for treating this disease.

Objective Study was conducted to compare the efficacy and toxicity of FAM (fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C) with CDDP and FU/FA (cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin) protocols in patients with locally advanced and metastatic gastric cancer.

Methods This randomized study involved a group of 50 patients with locally advanced or metastatic gastric cancer, who had not previously undergone chemotherapy treatment. Progression free survival, overall survival and drug toxicity were evaluated. For statistical analysis chi-square test, Kaplan-Meier curve and the log rank test were used.

Results The overall response rate was 20% in the group treated with FAM and 24% in the group treated with CDDP, FU/FA (4%

of patients from each group had complete response), but without significant statistical difference. Median survival was 10.9 months in the FAM group and 11.8 months in CDDP, FU/FA group, with no statistically significant difference. Non-haematological and haematological toxicities of CDDP, FU/FA were considerably less frequent than of FAM, and there was no treatment related deaths in any of the groups.

Conclusion Both investigated regimens demonstrated moderate efficacy. The study shows in favour of justified application of both protocols, while in regard to toxicity CDDP and FU/FA can be recommended as preferable treatment for locally advanced and metastatic gastric cancer. New strategies should be considered for better efficacy in the treatment of advanced gastric cancer. New strategies are necessary with the goal to achieve a better therapeutic effect.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; combination; treatment efficacy; drug toxicity

Примљен • Received: 10/05/2010

Прихваћен • Accepted: 30/08/2011

RESEARCH ARTICLE

Multivariate Analysis of Prognostic Factors in Male Breast Cancer in Serbia

Sandra Branko Sipetic-Grujicic^{1*}, Zafir Hajdar Murtezani², Zora Borivoje Neskovic-Konstatinovic³, Jelena Milutin Marinkovic⁴, Vladimir Nikola Kovcin², Zoran Gojko Andric², Sanja Vladeta Kostic², Isidora Stojan Ratkov¹, Jadranka Milutin Maksimovic¹

Abstract

Background: The aim of this study was to analyze the demographic and clinical characteristics of male breast cancer patients in Serbia, and furthermore to determine overall survival and predictive factors for prognosis. **Materials and Methods:** In the period of 1996-2006 histopathological diagnosis of breast cancer was made in 84 males at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia. For statistical analyses the Kaplan-Meier method, long-rank test and Cox proportional hazards regression model were used. **Results:** The mean age at diagnosis with breast cancer was 64.3 ± 10.5 years with a range from 35-84 years. Nearly 80% of the tumors showed ductal histology. About 44% had early tumor stages (I and II) whereas 46.4% and 9.5% of the male exhibited stages III and IV, respectively. Only 7.1% of male patients were grade one. One-fifth of all patients had tumors measuring ≤ 2 cm, and 14.3% larger than 5 cm. Lymph node metastasis was recorded in 40.4% patients and 47% relapse. Estrogen and progesterone receptor expression was positive in 66.7% and 58.3%, respectively. Among 14.3% of individuals tumor was HER2 positive. About two-thirds of all male patients had radical mastectomy (66.7%). Adjuvant hormonal (tamoxifene), systematic chemotherapy (CMF or FAC) and adjuvant radiotherapy were given to 59.5%, 35.7% and 29.8% patients respectively. Overall survival rates at five and ten years for male breast cancer were 55.0% and 43.9%, respectively. According to the multivariate Cox regression predictive model, a lower initial disease stage, a lower tumor grade, application of adjuvant hormone therapy and no relapse occurrence were significant independent predictors for good overall survival. **Conclusions:** Results of the treatment would be better if disease is discovered earlier and therefore health education and screening are an imperative in solving this problem.

Keywords: Breast cancer - men - survival analysis - predictors

Asian Pac J Cancer Prev, 15 (7), 3233-3238

Introduction

The etiology of breast cancer in male has been hardly studied, because the disease is very rare (Weiss et al., 2005; Contractor et al., 2008; Schaub et al., 2008). However the incidence of breast cancer in male's population is on the constant increase (Weiss et al., 2005). Distribution of male breast cancer is higher in North America and West Europe, while lower in Asia and Africa (for almost 15%) (Ravandi-Kashani and Hayes, 1988).

Due to ignorance, the disease is often discovered late in men, which is associated with more advanced disease (higher stage of disease, larger tumors and more lymph node positive disease) (Nahleh et al., 2008). In Brazilian study in which 75 male breast cancer patients was included, independent factors associated with increased risk of death were metastasis at diagnosis, older age (≥ 65

years), higher tumor stage (\geq IIb) and positive smoking status (Bergmann et al., 2012). But in study conducted in United States among 2,475 men, age (above 65 years), size and grade of a tumor, involvement of lymph glands and steroid receptors status were identified as independent prognostic factors for breast cancer survival in male (Talluri et al., 2011).

Treatment of breast cancer in male most often includes radical mastectomy, possible postoperative radiotherapy, chemotherapy and/or hormone therapy on the basis of consensual guides for female breast cancer treatment (Lanitis et al., 2008). A better understanding of this disease is needed so that new opportunities for early detection and therapeutic intervention may be developed.

The aim of this study was to analyze the demographic and clinical characteristics of male breast cancer patients in Serbia, and furthermore to determine overall survival

¹Institute of Epidemiology, ²Institute of Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, Belgrade University, ³Clinical Hospital Centre Bezanjska Kosa, ⁴Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia *For correspondence: sandra.grujicic@mjub.bg.ac.rs, ssipetic@yahoo.com

Table 1. Patients Demographics

Variable	Category	No. (N=84)	%
Patients demographics:			
Age (years)	≤65	45	53.0
	>65	39	46.4
Living place	Urban	57	67.9
	Rural	27	32.1
Education level	Primary/secondary	75	89.2
	University	9	10.8
Occupation	Farmer, industrial worker	40	88.9
	Other	5	11.1
Family history of cancer	Yes	25	29.8
	No	59	70.2
Tumor Characteristics:			
Type of tumor	Invasive ductal cancer	66	78.6
	Invasive lobular cancer	12	14.3
	Other*	6	7.1
Initial stage of tumor	I	5	6.0
	II	32	38.1
	III	39	46.4
	IV	8	9.5
Grade	1	6	7.1
	2	63	75.0
	3	15	17.9
	Unknown	0	0.0
Size of tumor (cm)	≤2	17	20.2
	2.1-5	24	28.6
	>5	12	14.3
	Cancer mastitis	11	13.1
No. of positive nodus	Unknown	20	23.8
	0	20	23.8
Metastasis	1-3	16	19.0
	4-7	10	11.9
	>8	8	9.5
	Unknown	30	35.7
Localisation of metastases	Yes	39	46.4
	No	45	53.6
Relapse	Soft tissue	8	21.2
	Bone	12	31.8
	Visceral metastases	11	28.7
	Multiple metastases	8	18.3
ER status	Yes	40	47.0
	No	44	53.0
PR status	Positive	56	66.7
	Negative	25	29.8
	Unknown	3	3.6
HER2 receptors	Positive	49	58.3
	Negative	32	38.1
	Unknown	3	3.6
Treatment Details of Male Breast Cancer:	Positive	12	14.3
	Negative	71	84.5
Adjuvant hormonal therapy (Tamoxifen)	Yes	50	59.5
	No	34	40.5
Adjuvant systemic chemotherapy*	Yes	30	35.7
	No	54	64.3
Adjuvant radiotherapy	Yes	25	29.8
	No	59	70.2

*CMF (Cyclophosphamide+Methotrexate+5-fluorouracil) or FAC protocol (5-fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamide)

has not been received in respect of all other variables.

All variables with p values ≤ 0.1 according to the univariate Cox regression model (initial stage of tumor, grade, size of tumor, number of positive lymph nodes, metastasis, ER status, PR status, type of surgery, adjuvant hormonal therapy with Tamoxifen, adjuvant systemic chemotherapy and relapse) were included in the multivariate Cox regression predictive model (Table 3).

Table 2. Five-Year Overall Survival Rates, Mean Survival Time and Log-Rank Test by Variable

Variables	Category	5-year cumulative overall survival (%)	Mean survival of time from onset±SD (month)	p value for Log-rank test
Initial stage of tumor	I	100	216.0±0	<0.001
	II	87	124.0±7.8	
	III	38	80.5±11.5	
	IV	0	22.3±6.4	
Grade	1	100	110.0±13.4	<0.001
	2	63	118.8±12.6	
	3	13	43.9±9.8	
Size of tumor (cm)	≤2	100	138.5±6.8	0.002
	2.1-5	70	97.2±9.7	
	>5	38	94.5±24.5	
Number of positive nodus	Cancer mastitis	45	73.8±11.1	0.005
	0	90	129.9±8.8	
	1-3	87	121.1±12.6	
	4-7	40	97.8±24.1	
Metastasis	>8	63	68.6±7.0	0.005
	Yes	35	116.2±7.9	
Localisation of metastases	No	77	71.0±10.0	<0.001
	Soft tissue	33	106.3±18.4	
PR status	Bone	50	70.3±15.4	0.007
	Visceral metastases	18	50.4±9.7	
	Multiple metastases	8	28.6±10.0	
	Positive	69	102.3±7.6	
Type of surgery	Negative	38	86.7±14.9	0.023
	None	17	124.0±14.7	
Adjuvant hormonal therapy (Tamoxifen)	Lumpectomy	44	66.0±14.3	<0.001
	Radical mastectomy	74	50.6±11.3	
Relapse	Yes	71	102.5±7.3	0.021
	No	36	91.0±15.2	
Relapse	Yes	35	116.4±8.3	<0.001
	No	77	71.4±9.4	

*CMF (Cyclophosphamide+Methotrexate+5-fluorouracil) or FAC protocol (5-fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamide)

Table 3 Univariate and Multivariate Cox Regression Model

Variable	Univariate analysis OR (95%CI)	p*	Multivariate analysis OR (95%CI)	p*
Initial stage of tumor	5.4 (3.2-9.2)	<0.001	5.3 (1.6-17.1)	0.006
Grade	3.3 (1.8-6.2)	<0.001	6.9 (1.7-27.4)	0.006
Size of tumor	1.8 (1.3-2.6)	<0.001		
No of positive lymph nodes	1.9 (1.3-2.9)	0.001		
Metastasis	3.8 (2.0-7.2)	<0.001		
Relapse	4.0 (2.0-7.9)	<0.001	4.2 (1.03-17.3)	0.044
PR status	0.5 (0.3-0.9)	0.027		
Type of surgery	0.5 (0.4-0.7)	<0.001		
Adjuvant hormonal therapy	0.5 (0.23-0.9)	0.024	6.2 (1.1-34.8)	0.039

*CI-confidence interval, OR-odds ratio, PR-progesterone

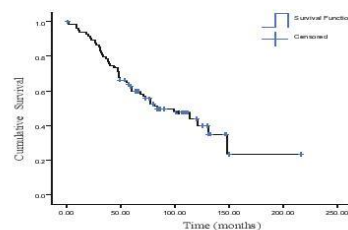


Figure 1. Kaplan-Meier Curve for Overall Cumulative Survival of Male with Breast Cancer

Sandra Branko Sipetic-Grujicic et al

According to the multivariate Cox regression predictive model, a lower initial disease stage, a lower tumor grade, application of adjuvant hormone therapy and no relaps occurrence were significant independent predictors for improving overall survival in male breast cancer.

Discussion

In this study, 5- and 10-years of overall survival for breast cancer in men were very low and amounts 55.0% and 43.9%, respectively. But in the Germany study conducted on 67 men and 67 women 5-years of overall survival were 71.4% and 70.3% in men and women, respectively (Foerster et al., 2011). The reason for such low survival rate in our country is in the fact that the diagnosis of this disease is set late and that at the moment of diagnosis in men advanced stage of the disease already exists (55.9% of patients had III or IV stage of the disease). In contrast to women who confide to a few people as soon as they notice the first symptoms of breast cancer (Volkers, 1999), men delay to visit their doctor for 6-8 months from the appearance of symptoms (Goss et al., 1999). This tells us about bad social and health habits of men which are present in our country as well. No recommendations for self-examination or examination of the male breast by physicians exist. Also no guidelines recommend screening mammography at any age for men because this disease is very rare. Relative risk of a second breast cancer appearance in a treated man is 30 times higher than in women, which shows that health awareness of this disease is necessary, especially in men's population (Auvien et al., 2002; Gomes-Raposo et al., 2010). Also, interventions are needed that effectively and efficiently target the personal motivation of at risk men to seek out and engage in breast cancer prevention, similarly as it is with Asian women (Ahmadian and Abu Samah, 2013).

In our research average age of male with breast cancer was 64.3 ± 10.5 years. It is noticed in many studies that breast cancer most often appears between 60 and 70 years of age in male (Talluri et al., 2011). Male breast carcinoma in the veteran population is a disease of older men and presents approximately 10 years later than does female breast cancer (De Perrot et al., 2000). Older age at diagnosis is associated with higher frequency of comorbidities, which likely explains the overall poorer survival among men. In the studies in which the groups of males and females were similar according to age and disease stage there was no difference in the overall survival rates (Giordano et al., 2004; Gomes-Raposo et al., 2010).

Giordano et al. (2004) showed that five year rate of overall survival for breast cancer in men was 78% in T1 stage, 67% in T2 stage, 40% in T3 stage and 19% in T4 stage. Five year survival for patients without involvement of lymph glands was 70%, whereas in patients with dissemination of the disease into lymph glands 37-54% (Yildirim and Berberoğlu, 1988). In our study five year survival of men with breast cancer in relation to stage of the disease is much lower and amounts to 100% for T1 stage of the disease, T2 stage 87%, T3 stage 38%, while for T4 stage 0%. In numerous studies the clinical stage of disease is identified as a significant independent prognostic

factor for survival of men with breast cancer (Vaizey et al., 1999), and even as a separate risk factor independent from tumor size or lymph node metastasis (Contractor et al., 2008; Schaub et al., 2008; Gomes-Raposo et al., 2010). In our study, a lower initial disease stage, a lower tumor grade, application of adjuvant hormone therapy and no relaps occurrence were independent predictors of a favorable outcome of breast cancer in males.

Tumor size and lymph glands involvement represent two obvious prognostic factors for breast cancer in men if it is not disseminated (Salvadori et al., 1994; Schaub et al., 2008). Men with tumor size from two to five cm have for 40% greater risk of death in comparison to men who have a tumor smaller than 2cm (Mustafa et al., 1998), that is five year survival of men with breast cancer smaller than 2cm is 74%, while 37% in those with a tumor greater than 5cm (Guinee et al., 1993). In our study the rate of overall five year survival of men with breast cancer in relation to tumor size is 100% for tumors ≤ 2 cm, and 38% for tumors greater than 5cm.

Similarly, patients with lymph nodes involvement have for 50% greater risk of death than those without lymph nodes involvement (Heller et al., 1998). A greater number of positive nodes is also associated with a worse prognosis (Joshi et al., 1996). One of the studies showed that the status of axillary lymph nodes was the only statistically significant independent prognostic factor (Berg and Hutter, 1995). In our study men with breast cancer who do not have positive lymph nodes have a longer five year survival (90%) in comparison to persons with one or more positive nodes (from 87% till 35%).

Two most common pathohistological types are ductal invasive carcinoma (93.7%) and lobular carcinoma (1.8%) (Bruce et al., 1996), which is also shown in the results of our research (ductal invasive carcinoma-78.6% and invasive lobular carcinoma - 14.3%).

Etiology of breast cancer in male is still unknown because the disease is very rare, and on the other side the size of a tumor is in most cases very small. In our study the size of breast tumor was less than 5cm in about two thirds of male with breast cancer. Therefore, after the necessary pathohistological analysis there is no sufficient tissue left for molecular and genetic researches. Risk factors for breast cancer development in male include positive family history for breast cancer, exposure to radiation and high temperatures, excessive alcohol consumption and states in which the level of hormone estrogen increases (Klinefelter's syndrome, gynecomastia and other) (Sasco et al., 1993; D'Avanzo and La Vecchia, 1995). In our study about 30% of male with breast cancer had positive family history for some cancer. It is well known that carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations are predisposed to high lifetime risk of breast cancer (Mahdi et al., 2013). Mutation in BRCA1 and BRCA2 gene in females also increased the risk of pancreatic cancer and other cancers, while in males it increased the risk of prostate cancer, pancreas cancer and breast cancer (Thompson et al., 2005).

Treatment of breast cancer most often involves radical mastectomy, possible postoperative radiotherapy, chemotherapy and/or hormone therapy based on consensual guides for the female breast cancer treatment.

In our research radical mastectomy was surgery choice in 2/3 of men, which corresponds with literature data (Yildirim and Berberoğlu, 1998). However, the same, most often applied St Gallen consensus can not be absolutely applied to men due to sex difference that significantly influences therapy choice, although male breast cancer behaves similarly as postmenopausal breast cancer in women (Early Breast Cancer Trialist Collaborative group, 2005; Goldhirsch et al., 2011). Majority of men is treated with modified radical mastectomy by axillary dissection or sentinel node biopsy. Radical mastectomy is often carried out, but retrospective studies showed that results are almost the same as in those who had less invasive operation (Cimmino et al., 2004). Sparing operations are applied as well, but in a lesser scope and at patient's request. Numerous studies showed that sentinel node biopsy had a little specificity and sensitivity, and therefore it is not recommended (Cimmino et al., 2004).

Contemporary understanding of the appearance of subclinical micro metastases during the time of surgical procedure explains the necessity of applying additional "adjuvant" systemic treatment for the greatest number of patients that is proved to prolong survival. Adjuvant therapy is applied after the operative procedure in the form of chemotherapy and/or hormone therapy. Adjuvant therapy is a choice therapy in patients with present metastases. In our research there were about 50% of men with present metastases at the moment of setting the diagnosis, with no difference regarding the localization. Adjuvant chemotherapy was applied in around 36% of men.

Breast carcinoma in men, similarly as in women, can be hormone sensitive and hormone resistant, and therefore it is compulsory to determine the status of steroid tumor receptors (estrogen receptors - ER and progesterone receptors - PR) and do HER-2 analysis. On average 90% of all male breast cancers have ER expression, while 76% have PR expression (Bruce et al., 1996). Negative hormone status is associated with bad prognosis (Fentiman et al., 2006). In our study 66.7% of men had ER expression and 58.3% had PR expression. HER-2 expression was present in 14.3% of men, which is similar to the frequency of appearance in other studies (15% of the sick) (Slamon et al., 1987; Roset et al., 2003; Agrawal et al., 2007; Wolff et al., 2007). It points out to bad prognosis. In retrospective Turkey study estrogen and progesterone receptor status was independently associated with overall survival (Olmez et al., 2013), but in our study it was not case.

Since the majority of breast cancers are hormone dependant in its growth, with that in mind it is responsive to hormone manipulations. Standard of hormone therapy in the first line is antiestrogene Tamoxifen (Ribeiro and Swindell, 1992). Clinical investigations show that the benefit of Tamoxifen therapy can also be achieved with the receptor negative tumors, but to a lesser extent, and that most possibly originates from the response of those patients whose receptors are negative, but present. Therefore, difference must always be made between the patients who are completely without receptors and those with low level receptors. Standard of adjuvant hormone therapy with Tamoxifen was used in 59.5% of our patients.

In the foreseeable future, drug treatment may be guided by individualized genotype databases that can enable customized drug dosing to minimize toxicity and to enhance therapeutic effect (Xu et al., 2013).

To our knowledge, this is the first study to evaluate male breast cancer in Serbian population with long-term survival data. Limitations include the retrospective design of the study; the inclusion of many patients with unknown nodes status and size of tumor; and an absence of detailed treatment records. In addition, data on specific causes of death were not available.

In conclusion, breast cancer in men in Serbia is more often discovered in higher clinical stages, as well as in other developing countries. Five and ten year of overall survival would be much better if the disease was discovered in earlier stages. It is obvious that there is a lack of community-based and qualitative studies regarding breast cancer prevention among men in Serbia. It is important to increase awareness of male breast cancer so that it is diagnosed earlier (general information about disease, health promoting TV ads, a telephone help-line for male cancer, posters about breast cancer in pubs, shops or in places where men go, etc.). Education, an appropriate system for early detection (screening), and adequate treatment are necessary for improving survival. A better understanding of this disease is needed so that new opportunities for therapeutic intervention may be developed.

Acknowledgements

This work was supported by Ministry of Education and Science of Republica Serbia, through contract no. 175042 (2011-2014).

References

- Agrawal A, Ayantunde A, Rampaul R, Robertson R (2007). Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat*, **103**, 11-21.
- Ahmadian M, Samah AA (2013). Application of health behavior theories to breast cancer screening among Asian women. *Asian Pac J Cancer Prev*, **14**, 4005-13.
- Auvvian A, Curtis RE, Ron E (2002). Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst*, **94**, 1330-2.
- Berg JW, Hutter RV (1995). Breast cancer. *Cancer*, **75**, 257-69.
- Bergmann A, Bello MA, Andrade Costa CR, et al (2012). Male breast cancer: overall survival in a single institution. *J Clin Oncol*, **30**, 93.
- Bruce DM, Heyes SD, Payne S (1996). Male breast cancer: clinicopathological features, immunocytochemical characteristics and prognosis. *Eur J Surg Oncol*, **22**, 42-6.
- Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, et al (2004). Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol*, **86**, 74-7.
- Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H (2008). Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Oncol*, **6**, 58-69.
- D'Avanzo B, La Vecchia C (1995). Risk factors for male breast cancer. *Br J Cancer*, **71**, 1359-62.
- De Perrot M, Deleaval J, Robert J, Spiliopoulos A (2000). Thirty-year experience of surgery for breast carcinoma in men. *Eur J Surg*, **166**, 929-31.

Sandra Branko Sipetic-Grujicic et al

- Early Breast Cancer Trialist Collaborative group (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, **365**, 1687-717.
- Foerster R, Foerster FG, Wulff V, et al (2011). Matched-pair analysis of patients with female and male breast cancer: a comparative analysis. *BMC Cancer*, **11**, 335-43.
- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN (2006). Male breast cancer. *Lancet*, **367**, 595-604.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al (2011). Panel members. Expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*, **22**, 1736-47.
- Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N (1999). Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years:1955-1996. *Cancer*, **85**, 629-39.
- Gomes-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M, Lopez Gomez M, Casado E (2010). Male breast cancer. *Cancer Treat Rev*, **36**, 451-7.
- Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN (2004). Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*, **101**, 51-7.
- Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al (2005). Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*, **104**, 2359-64.
- Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al (1993). The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer*, **71**, 154-61.
- Heller KS, Rosen PP, Schottenfeld D, Ashikari R, Kinne DW (1978). Male breast cancer: a clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg*, **188**, 60-5.
- Joshi MG, Lee AK, Loda M, et al (1996). Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer*, **77**, 490-8.
- Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A, et al (2008). Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg*, **32**, 2471-6.
- Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR (1998). Prognostic analysis of survival in small breast cancers. *J Am Coll Surg*, **186**, 562-9.
- Mahdi KM, Nassiri MR, Nasiri K (2013). Hereditary genes and SNPs associated with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, **14**, 3403-9.
- Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, et al (2007). Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer*, **109**, 1471-7.
- Omer Fatih Olmez OF, Evrensel T, Cubukcu E, et al (2013). Prognostic significance of human epidermal receptor (HER)- 3 immunohistochemical expression in patients with metastatic breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, **14**, 4115-9.
- Ravandi-Kashani F, Hayes TG (1998). Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer*, **34**, 1341-7.
- Ribeiro G, Swindell R (1992). Adjuvant tamoxifen for male breast cancer. *Br J Cancer*, **65**, 252-4.
- Ros JS, Fletcher JA, Linette GP, et al (2003). The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *The Oncologist*, **8**, 307-25.
- Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A, et al (1994). Prognosis of breast cancer in males: an analysis of 170 cases. *Eur J Cancer*, **30**, 930-5.
- Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P (1993). Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer*, **53**, 538-49.
- Slamon D, Clark GM, Wong SG, et al (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with a amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, **235**, 177-82.
- Schaub NP, Maloney N, Schneider H, Feliberti E, Perry R (2008). Changes in male breast cancer over a 30-year period. *Am Surg*, **74**, 707-12.
- Talluri S, Kakarala R, Karedan T, Kakarala M (2011). Male breast carcinoma in United States: survival rate and determinants of prognosis. *J Clin Oncol*, **29**, 32.
- Thompson D, Duedal S, Kirner J, et al (2005). Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, **97**, 813-22.
- Volkers N (1999). In coping with cancer, gender matters. *J Natl Cancer Inst*, **91**, 1712-4.
- Vaizey C, Burke M, Lange M (1999). Carcinoma of the male breast – a review of 91 patients from the Johannesburg Hospital breast clinics. *S Afr J Surg*, **37**, 6-8.
- Weiss JR, Moysich KB, Swede H (2005). Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **14**, 20-6.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. (2007). American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for human growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, **25**, 118-45.
- Xu CY, Jiang ZN, Zhou Y, Li JJ, Huang LM (2013). Estrogen receptor α roles in breast cancer chemoresistance. *Asian Pac J Cancer Prev*, **14**, 4049-52.
- Yildirim E, Berberoglu U (1998). Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol*, **24**, 548-52.

ORIGINAL ARTICLE

Totally implantable central venous catheters of the port-a-cath type: complications due to its use in the treatment of cancer patients

Miroslav Granic^{1,2}, Darko Zdravkovic^{1,2}, Sandra Krstajic³, Sanja Kostic¹, Aleksandar Simic⁴, Momir Sarac⁵, Nebojsa Ivanovic^{1,2}, Dragan Radovanovic^{1,2}, Srdjan Dikic^{1,2}, Vladimir Kovcin¹

¹University Medical Center "Bezanijska Kosa", Department of Surgical Oncology, Belgrade; ²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Department of Surgery, Belgrade; ³Internal Medicine Practice "Oncomed", Belgrade; ⁴Private Practice "Dr Drašković", Belgrade; ⁵Military Medical Academy, Department of Vascular Surgery, Belgrade, Serbia

Summary

Purpose: A multidisciplinary approach to the treatment of patients with malignant diseases requires adequate venous access in order to safely administer chemotherapy, blood transfusion and blood products, antibiotics, rehydration and total parenteral nutrition. The insertion of the central venous catheter (CVC), its use and its maintenance can be accompanied by multiple complications.

Methods: Fifty cancer patients were retrospectively enrolled in this study. The obligatory inclusion criterion was an implanted CVC of the port-a-cath type, inserted for chemotherapy administration. This study included patients who had their catheters inserted in the period from 2001 to 2012.

Results: The median patient age was 44 years (range 28-68). Thirty five patients (70%) were female and 15 (30%) male. The port-a-cath had been used from 1 to 40 months

(16.8±9 months on average). Breast cancer was the most frequent malignancy (13 patients, 36%). The overall incidence of reported complications was 38%. The most common complications were infections and thromboembolic events, each with an incidence of 10%. The malposition and disconnection of the port-a-cath were in second place, each with an incidence of 6%.

Conclusion: Insertion of the CVC carries the possibility of serious complications (thrombosis, infections, occlusions). However, correct implantation and handling performed by experienced and trained surgical and other medical staff significantly decrease the incidence of these complications. The use of the CVC has greatly improved the quality of life and also decreased the morbidity and mortality of the cancer patients in our study.

Key words: central venous catheter, chemotherapy administration, complications, port-a-cath

Introduction

A modern approach to the treatment of cancer patients involves multiple diagnostic procedures and the administration of different treatment protocols. The treatment of these patients requires, amongst other things, adequate venous access in order to safely administer chemotherapy, transfusion of blood and blood products, antibiotics, rehydration and, if needed, total parenteral nutrition.

The usage, number and types of CVCs have

significantly increased during the last three decades [1]. The insertion and care of a CVC requires a multidisciplinary approach, meaning the involvement of surgeons, medical oncologists, haematologists, nursing staff and frequently infectologists [2].

The insertion of a CVC, its use and maintenance could be accompanied by a number of complications that require intensive repair measures and in many ways disturb the comfort of the patient. The complications can be divided into early and late. Early complications comprise pneumo-

Correspondence to: Miroslav Granic, MD, PhD, University Hospital Medical Center "Bezanijska Kosa", Faculty of Medicine, University of Belgrade, Bezanijska Kosa BB, 11000 Belgrade, Serbia. Tel: +381 11 3010777, Fax: +381 11 2606520, E-mail: granic@bkosa.edu.rs

Received: 17/02/2014; Accepted: 02/03/2014

thorax, haemothorax, injury to large blood vessels, cardiac arrhythmia, air emboli and malposition of the catheter. Late complications include mechanical dysfunction of the catheter, extravasations of cytotoxic drugs, infections, skin necrosis and venous thrombosis [3].

In this article, we would like to present our experience with complications arising from the usage of CVC, which are in keeping with already published literature.

Methods

This study enrolled 50 patients suffering from malignant diseases. The inclusion criterion was an implanted CVC of the port-a-cath type for chemotherapy administration. Patients were treated at two sites: Medical Center "Bezanijska Kosa" and the private clinic "Oncomed", from 2001-2012.

The chemotherapy protocols used were mainly for the treatment of solid tumors, based on anthracyclines, platinum compounds, fluoropyrimidines, taxanes and other. The port-a-cath were implanted subcutaneously, with the silicone membrane on top of the container/reservoir. These containers, made from polyurethane (most often 8F in diameter) and titanium (6F), had a "hard-base" resistant to damage during needle puncture, thus reducing the possibility of a thrombosis within the system.

These polyurethane and titanium reservoirs are MRI-friendly, meaning that diagnostic procedures such as magnetic resonance imaging are compatible with these systems.

Implantation methods

- 1) Percutaneous implantation method: venous access is most frequently via v.subclavia, under short intravenous anesthesia with analgosedation or under local anesthesia with infiltration. With the help of a metal guide-wire, the catheter is introduced into the superior vena cava with the tip of the catheter entering the right atrium. The position of the catheter needs to be checked with x-rays. A small skin incision is made on the anterior thoracic wall so the reservoir, connected with the catheter, can be placed and secured under the skin.
- 2) Surgical (open) method: used when a catheter of a wider diameter (8F or more) needs to be implanted or during re-implantation of a new system if there has been some previous complication.

For the catheter placement we used the vena cephalica in the Mohrenheim's triangle, venous basilica or venous brachialis at the upper arm. The catheter was placed via venesection of 1-2 mm, with the help of a ready-made plastic countered tip blunt earter, prepacked with a catheter, for ease of advancement into

the vein.

With the help of a metal guide-wire, the tip of the catheter was placed just upstream of the right atrium, which was checked with x-rays. The position allowed infused agents to be spread throughout the body quickly and efficiently. The incision on the skin was used for placement of the reservoir and for the connection of the reservoir and the catheter.

Normal saline was used in both approaches to flush the catheter. After establishing patency, the catheter was flushed with heparinised saline.

The potential complications during the percutaneous implantation method are pneumothorax, and injury to subclavian artery. For both methods, potential complications include disconnection of the port (reservoir) and the catheter, malposition of the tip of the catheter with or without kinking, thrombosis of the catheter with blockage, and infections.

The left subclavian vein is the preferable site of placement. If not accessible, the right subclavian or brachial veins were used.

During this study, the course of treatment as well as both the early and the late complications that had arisen due to the use of CVC were monitored.

Statistics

Continuous data were expressed as means±standard deviation (SD). For non parametric data median values with range were used. Categorical variables were reported as percentages.

Results

CVCs of a port-a-cath type were implanted into 50 cancer patients. There were 35 (70%) female and 15 (30%) male patients. Their median age was 44 years (range 28-68). The catheters were used from 1 to 40 months (16.8±9 months on average).

Table 1 shows the type and frequency of malignancy for which chemotherapy was indicated.

The implantation and use of the port-a-cath were accompanied by complications in 19 (38%) patients. In 31 (62%) patients there were no complications attributable to the catheters (Table 2).

Early complications included 3 cases of malposition of the port during implantation. In one case, mechanical failure of the chamber was the problem. Because of that surgical removal was required.

The late complications were: A) Skin necrosis and protrusion of the port in 1 patient; after 22 months of use, the port-a-cath was removed, allowing the skin to heal; B) malpuncture of the vein in 1 patient; the intervention was not successful and therefore the port-a-cath was removed

Table 1. Type and frequency of malignant diseases

Malignancy	Events, N	%
Breast cancer	18	36
Lung cancer	9	18
Rectosigmoid cancer	9	18
Uterine cancer	4	8
Rectal cancer	2	4
Colon cancer	2	4
Bone sarcoma	1	2
Ovarian cancer	1	2
Penile cancer	1	2
Prostate cancer	1	2
Stomach cancer	1	2
Non Hodgkin lymphoma	1	2

Table 2. Early and late complications

Complications	Events, N	%
Early complications		
Port malposition	3	6
Mechanical dysfunction of the reservoir	1	2
Late complications		
Skin necrosis	1	2
Wrong puncture	1	2
Infection	5	10
Thrombosis	5	10
Disconnection	3	6
Total	19	38

and a new one was implanted; C) infections were noted in 5 patients. One patient developed bacterial endocarditis. Broad spectrum antibiotics were used, and the infections were treated according to the infective microorganism; D) thrombosis was registered in 5 patients. Two patients had a blocked catheter and streptokinase was used successfully for removal of the blockade. One patient had a pulmonary microembolism and another one had deep venous thrombosis. In all cases, the catheters were removed and patients were treated with antithrombotic therapy. E) It is interesting to mention 3 disconnections of the chamber and the catheter when catheters were sucked into the right ventricle. Cardiac catheterisation and extraction of the catheters were performed via the femoral vein.

Discussion

The frequent use of venous catheters for par-enteral nutrition was described by Broviac et al. in 1973 [4]. This approach was modified later by Hickmann and his associates in 1979, when the use of these catheters started in oncology [5]. To-

tally implantable ports came into everyday use in oncology patients in 1982 [6].

Safe and long-term central venous access is of great importance in patients suffering from malignant diseases. However, despite many technical improvements and innovations, the optimal catheter has not been identified so far. The difference lies in the greater or lesser number of disadvantages [7].

The procedure itself is accompanied with a significant number of possible complications, the most frequent being infections, thrombosis, malposition and catheter fracture. During our study, the total percentage of complications was 38%, which is higher compared with results published so far [8].

Implantation of CVC of the port-a-cath type requires maximally sterile conditions. It can be done under local anesthesia. It is necessary that the vein used for the access has the lumen wide enough for appropriate administration of the cytotoxic drugs and to prevent damage to the vein.

The subclavian vein is the most frequently used for percutaneous implantation of venous catheters because it does not require much time to access. Moreover, the distance to the right atrium is short and it does not require incision on the neck, which is sometimes problematic in patients with late-stage malignant disease.

Some other authors prefer the right jugular vein approach, due to anatomical position, which allows straight continuation to the superior vena cava. This approach brings contact of the catheter with a vessel wall to the minimum, decreasing further the possibility of thrombosis [9].

Kock et al. published their findings on 1500 patients with implanted subcutaneous port-a-caths for the administration of chemotherapy [10]. The most frequently used access in this study was the subclavian vein for better cosmetic results, wider catheter angulation and easier fixation for the deeper layers of the chest wall. The early complications of this approach were pneumothorax, haematothorax, air emboli, and venous damage (cephalic, external jugular). This approach was used in our study as well.

The fact that the implantation has to be performed under strict sterile conditions and under ultrasound or fluoroscopy control is much more important than whether the procedure is done by an anesthetist, interventional radiologist or surgeon. Following insertion, the position of the port system has to be confirmed by x-rays. The possibility of complications is minimized if the operating procedures are strictly followed, both

during insertion and during everyday use [9]. In our patients, the catheters were inserted by a surgeon-oncologist and vascular surgeon.

Pneumothorax was seen in 1 to 4% of the cases, if the approach was via the subclavian vein [11]. A thorough knowledge of the anatomy, as well as extensive insertion experience, are the most important predictors in the prevention of this complication during catheterization of the subclavian vein. This complication was not registered during our study.

Cardiac monitoring during the insertion is necessary for the detection of cardiac arrhythmia. A follow-up chest x-rays are needed for a catheter position check.

Complication risk factors include previous extensive surgical interventions in the neck and axilla, radiotherapy in the access field or nearby, previous catheterization, inexperience, high body mass index, and more than 2 puncture attempts in the same area. If there is one puncture attempt, the percentage of the complications is 1.6%. with two attempts the percentage is 10.2%. If there are three or more attempts, the percentage is 43.2%. In summary, combination of the risk factors results in a higher percentage of complications [12].

Infection is the most frequent complication during insertion of the catheter and also the major reason for its removal. The percentage of complications in patients with Hickmann catheter is 11-45%, 0-22% in patients with TICVAP and 7-32% in patients with Goshong catheter [9].

In the present study infections developed in 10.0% of the cases. Catheter insertion-related infections are a very important problem that increases morbidity and even mortality. The results of many studies have indicated that up to 70% of patients with sepsis had CVCs of various types and that it was necessary to follow the guidelines for the prevention and treatment of the infections caused by the insertion of the CVCs [13].

It is necessary to emphasize that the definition of "infection related to the implanted CVC" varies and that it is related to a wide range of infections from bacterial colonization of the catheter, to local infections to septic thrombophlebitis. The most frequent are coagulase-negative staphylococcus, staphylococcus aureus and candida species [14]. Removal of the catheter is considered to be strictly required in case of local complications, persistent sepsis, bacteraemia, relapse of bacterial infection following antibacterial treatment, clinically unstable patients, systemic complications (thrombosis, emboli, endocarditis) or de-

tection of the above mentioned microorganisms (the presence of which is associated with systemic complications and a very low percentage of success in catheter preservation).

The CVC can be left in place if there are no signs of local infection or metastatic complications and in the case of sterile haemocultures and clinically stable patients (all these criteria have to be met). The treatment of infections requires intensive initial antibiotic therapy (3rd generation cephalosporins, vancomycin). When antibiogram is available, the initial antibiotic treatment has to be corrected.

Thromboembolic complications represent the second most important issue that accompanies the insertion of CVC. Cancer patients are in great risk for thromboembolism, primarily due to the nature of their illness.

Venous stasis, damage to endothelia, the prothrombotic effect of the malignancies and chemotherapy itself all are risk factors in cancer patients. Venous thrombosis can be asymptomatic or presented with ipsilateral pain and swelling in the arm or neck. Furthermore, thrombosis can be partial or complete. Recent studies state that the percentage of symptomatic thrombosis is around 5%, whilst the percentage of asymptomatic thrombosis ranges from 14 to 18% [15]. We registered around 10% of symptomatic thromboses, which is higher than in the above mentioned studies. Taking all these into account, a question arises of the prophylactic use of oral anticoagulant therapy in cancer patients with CVC. However, the results of many studies do not support standard routine prophylaxis with anticoagulants in these patients [16].

The use of CVC of the port-a-cath type has an important role in the treatment of cancer patients. It brings more comfort during the administration of chemotherapy and reduces the possibility of serious damage to the peripheral veins and surrounding tissues [17].

The fear of serious complications during the use of the port-a-cath is realistic (thrombosis, infections, occlusions). However, with correct and safe handling it can be significantly reduced. Infections can be prevented with rigorous aseptic handling techniques. On the other hand, prevention of thrombosis with the regular use of oral anticoagulants is still not standard practice.

In summary, despite the possible complications, the use of CVCs of the port-a-cath type has great significance in the management of cancer patients. It improves their quality of life and also decreases morbidity and even mortality.

References

- Walser EM. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:751-764.
- Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008;58:323-346.
- Nakazawa N. Infectious and thrombotic complications of central venous catheters. *Semin Oncol Nurs* 2010;26:121-131.
- Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynaecol Obstet* 1973;136:602-606.
- Hickman RO, Buckner CD, Clift RA, Sandres JE, Stewart P, Thomas ED. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynaecol Obstet* 1979;148:871-875.
- Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW et al. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery* 1982;92:706-712.
- Minassian VA, Sood AK, Lowe P, Sorosky JI, Al-Jurf AS, Buller RE. Long term central venous access in gynecologic cancer patients. *J Am Coll Surg* 2000;191:403-409.
- De Lucia R, Segreti L, Soldati E, Di Cori A, Zucchelli G, Bongiorni MG. Port-a-Cath complicated by infection or migration not removed by manual traction: usefulness of cardiac pacing leads extraction techniques. *Ann Vasc Surg* 2013;27:529-536.
- Barbetakis N, Asteriou C, Kleontas A, Tsilikas C. Totally implantable central venous access ports. Analysis of 700 cases. *J Surg Oncol* 2011;104:654-656.
- Kock HJ, Pietsch M, Krause U, et al. Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted venous port systems. *World J Surg* 1998;22:12-16.
- Ozyuvaci E, Kutlu F. Totally implantable venous access devices via subclavian vein: a retrospective study of 368 oncology patients. *Adv Ther* 2006;23:574-581.
- Di Carlo I, Pulvirenti E, Mannino M et al. Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review on early complications. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1649-1656.
- Miller DL, O'Grady NP; Society of Interventional Radiology. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:997-1007.
- Pascual A, Cercenado E, Salavert M et al. Update on pathogenesis and diagnosis of intravascular catheter-related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;4:16-21.
- Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:1357-1370.
- Lee AY, Kamphuisen PW. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2012;10:1491-1499.
- Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, Singh S, Navaneethan SD. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:38-43.

REVISITING EFFECT OF THE CHEMOTHERAPY WITH 5-FLUOROURACIL IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Zoran Andric¹, Tomislav Randjelovic^{1,2}, Petar Svorcan^{2,3}, Vladimir Kovcin¹, Zafir Murtezani¹, Darko Zdravkovic^{1,2}, Marija Zdravkovic^{1,4}, Zlatibor Loncar^{2,4}, Slobodanka Crevar¹, Jelica Bjekic¹, Dragan Radovanovic^{1,2}, Sanja Kostic¹, Zorica Tomasevic⁵, Darija Kisic⁶

¹University Hospital Medical Center "Bezanijska Kosa", Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³City Hospital Zvezdara, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁵Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

⁶Institute for Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Corresponding author: Dr Zoran Andric, MD

Address: University Hospital Medical Center Bezanijska Kosa, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Phone: +381652270301, Fax: +381112606520

e-mail: drzoranandric@gmail.com, sekojja.kardioloska@gmail.com

Key words: Gastric cancer, adjuvant chemotherapy, gender survival, disease free survival

Abstract

Purpose

The aim of the study was to evaluate effects of surgery and chemotherapy (ACT) on overall survival (OS), disease free interval (DFI) regardless of gender, stage of the disease and histopatology (HP) in patients with gastric cancer (GC).

Methods

Eighty eight patients with gastric cancer were enrolled in the study. Inclusion criteria were pathologically confirmed GC and curative resection (D2 total gastrectomy and R0) in patients in II and III stage of GC. Exclusion criteria were other malignancy, incomplete medical history and other cause of death during follow-up.

Results

There was no significant difference in OS and in DFI ($p > 0,05$) regarding gender.

There was also no significant difference in OS and in DFI (Log rank = 1,130, $p > 0,05$) regarding HP finding.

There was no significant difference in OS and DFI between earlier stage (II, IIIa) and local advanced stage (IIIb, IV) regardless on ACT treatment.

Conclusions

The chemotherapy does not significantly affects OS neither it prolongs DFI, regardless of gender, HP or the disease stage in patients with GE. These findings impose the need for use more potent agents or combined therapy in patients with GE.

Introduction

Gastric cancer (GC) represents the fourth most common cancer and the second most common cause of cancer death worldwide. (Crew et al, 2006) There were almost one million new cases diagnosed annually more than 700000 people died of the disease worldwide, (Kamangar et al, 2006)

In the East of Asia gastric cancer is usually detected at an early stage owing to mass screening programs. In Western countries, however, gastric cancer is mostly detected at a more advanced stage, which incurs a poorer prognosis. (Kwee et al, 2012) Incidence rates for (GC) in Serbia in 2008. were 12,5 per 100.000 in males and 5.7 per 100.000 in females. Overall, there were 1000 new diagnosed patients. (Mihajlovic et al, 2013)

Surgery remains the main treatment in locally and locally advanced stage of the disease.

Early-stage gastric and gastroesophageal cancers are curable with surgical treatment alone, with a 5-year overall survival rate of 90%. However, the majority of gastric and gastroesophageal cancer patients are diagnosed with advanced diseases (stages III or IV). (Li et al, 2010)

The prognosis of locally advanced tumors is poor due to a high unresectability rate at presentation, and a much higher relapse rate after radical surgery, thus demanding further use of neoadjuvant treatment (Nakatani et al, 2010; Cunningham et al, 2006)

Multiple studies have evaluated strategies using chemotherapy, radiotherapy, or a combination of both in the adjuvant setting, which have resulted in opposite results in patient outcomes. (An et al, 2013; Wang et al, 2012)

Also, chemotherapy could induce adverse effects, among which gastrointestinal problems and leukopenia. These effects have been reported to occur in 8.8% and 18.1% of patients, respectively. (Knight et al, 2013) The aim of the study was to evaluate effects of surgery with/without chemotherapy on overall survival (OS), disease free interval (DFI) regarding gender and histopathology in patients with gastric cancer in II and III stage.

Methodology

Current study enrolled all patients with GC admitted at our Department of Surgery and Department of Oncology between 2004 and 2009. Inclusion criteria were pathologically confirmed GC (adenocarcinoma) in II and III stage according to AJCC classification (2002) and curative resection (D2 total gastrectomy, R0). Exclusion criteria were other malignancy, incomplete medical history and other cause of death during follow-up. Eighty eight patients who fulfilled inclusion criteria were enrolled in further evaluation.

Surgery was performed as open laparotomies. All operations were done by senior educated surgeons. ACT was advised to patients according to the oncology team decision, regarding patients's age, clinical status, TN status and patient's informed consent for ACT. ACT 5-fluorouracil was administrated according to the Mayo protocol: leucovorin 200 mg/m², D1-D5 + 5-FU 370 mg/ m2 and D1-D5 with adequate premedication with antiemetics every four weeks.

Information was recorded on age, gender, symptoms, location of the tumor, and the occurrence of local recurrence, metastasis and mortality. Tumor staging was based on the 6th AJCC classification (2002). Five years of follow-up is available for all patients.

A standard follow-up program was used, including history, physical examination, and laboratory tests, chest X-ray, trans-abdominal ultrasound and computed tomography. End points of the study were disease specific survival. Disease-specific survival was defined as the time from the date of the operation to the date of gastric cancer death.

The criteria for establishing recurrent disease were histological confirmation; palpable disease or evidence of disease on radiographic studies, with subsequent clinical progression; and supportive biochemical data.

Disease-free interval (DFI) was defined as the time from the date of the operation to the date of the first recurrence. Local recurrence was defined as tumor recurrence limited to the operative field or in the region of the anastomosis.

Metastasis (distant recurrence) was defined as any tumor recurrence outside the operative field and included metastases to the abdominal cavity, liver, lung, brain or bone. D2 gastrectomy is total gastrectomy with D2 lymphadenectomy, which was histologically complete and had no clinical evidence of intra-abdominal or distant metastases. (R0 resection).

Continuous data were expressed as means (SD); for nonparametric data, median values with 95% confidence intervals and range were presented. Categorical variables are reported as a percentage. The statistical comparative analysis was performed by chi-square test for qualitative data. Fisher's exact test was used instead of the chi-square test if any expected cell value in a 2 x 2 table was less than 5. Normally distributed data were analyzed with the Student t-test. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier life table analyses, and log rank test was used to compare the survival curves. Significance was taken as $p < 0.05$.

Results

A total of 88 patients were studied: 47 were males (53.6%) and 41 were females (47.6%). Male to female ratio was 1:1.15. Mean age was 56.5 ± 9.7 years.

Forty patients (46.5%) were in disease stage II and IIIa, and 48 patients (53.5%) in disease stage III b and IV. There was no difference in stage disease between these two groups. Forty five patients (51.2%) had ACT and forty three patients (48.8%) had no ACT. Overall number of AHI cycles was 120, with mean number of 5.25 cycles per patient. (Table 1)

Disease free interval (DFI) was 34.7 ± 19.9 months and overall survival (OS) was 39.3 ± 16.9 months. Median OS for female group was 40 months and for male group 33 months. There was no significant difference in OS regarding gender differences. (Log rank = 2,280, $p > 0.05$) Figure 1.

DFI for female group was 29 months and for male group 23 months. There was no significant difference in DFI regarding gender differences. (Log rank = 1,500, $p > 0.05$) Figure 2.

There was also no significant difference in OS regarding histopathological finding: patients with diffuse type had median OS 33 months, while patients with non-diffuse GC had median OS 36 months (Log rank = 1,130, $p > 0.05$), Figure 3

No significant difference in DFI was detected regarding histopathological finding: patients with diffuse type had median DFI 26 months, while patients with non-diffuse GC had median DFI 27 months (Log rank = 1,130, $p > 0.05$), Figure 4

Patients with GC in stage II and IIIa had better survival compared to patients with GC in stage IIIb and IV, regardless of ACT application. Median OS in patients with ACT and GC in stage II and IIIa was highly significantly longer (43 months), compared to patients with GC in stage IIIb and IV with ACT – just 24 months. (Log rank = 14,310; $p < 0.01$). Five year OS in patients in stage II and IIIa was even 50%, while in patients in stage IIIb and IV was just 38%. ($p < 0.01$). Figure 5.

Median OS in patients without ACT and GC in stage II and IIIa was highly significantly longer (42 months), compared to patients with GC in stage IIIb and IV without ACT – just 21 months. (Log rank = 13,280; $p < 0.01$). There is no significant difference in median OS in both groups without ACT ($p > 0.05$). Figure 6.

Similarly to OS, patients with GC in stage II and IIIa had longer DFI compared to patients with GC in stage IIIb and IV, regardless on ACT application. DFI in patients with GC and stage II and IIIa was 39 months and in patients in stage IIIb and IV was significantly shorter – 18 months (Log rank = 10,720; $p < 0.01$) Figure 7.

Median DFI in patients without ACT and GC in stage II and IIIa was highly significantly longer (32 months), compared to patients with GC in stage IIIb and IV without ACT – just 14 months. (Log rank

– 15,560; $p < 0,01$). There is no significant difference in median DFI in both groups without ACT ($p > 0.05$). Figure 8.

There was no significant difference in OS and DFI between earlier stage (II, IIIa) and local advanced stage (IIIb, IV) in patients with GC regardless on ACT treatment.

Discussion

Complete resection is the only unimodal treatment with curative intent in stages II and III of gastric cancer but it has a high rate of relapse after surgery alone. This high relapse rate may be decreased with multimodal treatment using chemotherapy and/or radiation.

A large number of studies have been performed over the last few decades on order to investigate effects of adjuvant therapy in gastric cancer patients. (Nakajima et al, 2007; Sakuramoto et al, 2007). Several randomized studies have shown that postoperative ACT is related with clear benefit in overall survival compared with surgery without ACT while others didn't confirm such statements (Misra et al, 2012; Sassron et al, 2009). These differences can be explained by the large heterogeneity of patients enrolled, the small number of series, the different surgical accuracy, and the different chemotherapy regimens used (Schwartz et al, 2002; Nakajima et al, 1999; Lise et al, 1995; Krok et al, 1991; Coombes et al, 1990)

The Intergroup 0116 trial included 556 patients with stomach or gastroesophageal (GE) junction adenocarcinoma (Macdonald et al, 2001) The adjuvant treatment included one cycle of fluorouracil (5-FU) and leucovorin, followed by concomitant 5-FU and leucovorin with 4,500 cGy of radiation. An additional two cycles of 5-FU and leucovorin were given following completion of chemoradiation. This study has proven efficacy of the postoperative ACT with 5-fluorouracil-leucovorin combined with radiotherapy (RT) in overall survival in ptes. with radical surgery for gastric adenocarcinoma.

The Italian Oncology Group for Cancer Research in its randomized trial concluded that there are no positive effects of cisplatin, epirubicin, leucovorin, and 5-fluorouracil (PELF) as adjuvant chemotherapy on overall and disease-free survival of gastric cancer patients who have undergone complete surgical resection The study not only demonstrates that PELF as an adjuvant regimen cannot improve patient survival but also suggests that data obtained in the setting of advanced gastric cancer may not be applicable to the adjuvant setting. (Di Constanzo et al, 2008)

Multiple studies have confirmed that surgery is very important prognostic factor (type of resection (subtotal-total gastrectomy, extent of lymphadenectomy, surgical technique, etc) as well as the stage of the disease (Talamonti et al, 2003; Wanebo et al, 1993). The extent of lymph-node dissection during gastrectomy for resectable advanced gastric cancer has been debated between east Asian and western

surgeons. Generally, surgeons in east Asia favoured more extensive D2, with or without para-aortic lymphadenectomy, whereas surgeons in western countries preferred to use conservative D0 or D1 resection. (Shen et al, 2003) Also, tumor location is an important prognostic indicator, with distal location being more favorable than proximal. Finally, histological type according to Lauren classification is also very important prognostic factor. In the present study there were no statistical difference regardless of histological type.

In two randomized trials (the MAGIC trial with 532 patients and the FNCLCC/FFCD trial with 224 patients), perioperative chemotherapy was found to improve overall survival and progression free survival compared to surgery alone. (Ychou et al, 2011; Cunningham et al, 2006) These trials included patients with adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. The perioperative chemotherapy schedules used were based on cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in both trials, and no significant increase of postoperative morbidity or mortality was detected.

Authors in Japan in their ACTS-GC investigating group has shown that oral administration of the fluoropyrimidin S-1 through one-year-period has prolonged five-year OS in gastric cancer patients. (Sasako et al, 2011; Sakuramoto et al, 2007) Results of the Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) showed a benefit of adjuvant S-1 therapy following R0 resection for gastric cancer. This trial was stopped early, when interim analysis demonstrated a 3-year survival rate of 80% for patients receiving adjuvant S-1 therapy compared with 70% with surgery alone. (Oh et al, 2013)

French study (ACORD 07 study) showed that preoperative ACT (5-FU/cisplatin) result in significant prolongation of the OS and DFS compared to surgery alone. Five-year overall survival rates were 24% in the surgery-alone arm and 38% in patients receiving preoperative chemotherapy. (Wada et al, 2013; Boige et al, 2007)

Corean trial CLASSIC, treating only Asian population, showed that in ptcs. with gastric cancer stage II and IIIb postoperative ACT with capecitabine and oxaplatine (Xelox) can reduce death risk for 34% in five-year period, compared with isolated surgery. (Bang et al, 2012) The CLASSIC trial supports the use of adjuvant XELOX as a new treatment option for patients with resectable gastric cancer after curative D2 gastrectomy.

The most frequent protocol of the postoperative ACT for gastric cancer in the the present study is mono therapy with 5-fluorouracil. Our result implicate that this ACT protocol does not significantly affect OS neither it prolongs DFI.

References

- An J.Y., Kim H.I., Cheong J.H., et al. (2013) Pathologic and oncologic outcomes in locally advanced gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy. *Yonsei Med J*; 54: 888-894
- Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., et al. (2012) CLASSIC Trial Investigators: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet*; 379: 315-321
- Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B., et al. (2010) Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. *J Clin Oncol* 25:4510, 2014-2018.
- Crew K.D., Neugut A.I. (2006) Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*; 12: 354-362.
- Coombes R.C., Schein P.S., Chilvers C.E., et al. (1990) A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol*; 8: 1362-1369 .
- Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*; 355(1):11-20.
- Di Costanzo F., Gasperoni S., Manzione L., et al. (2008) On behalf of Italian Oncology Group for Cancer Research . Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. *J Natl Cancer Inst* ; 100 (6) : 388 – 398 .
- Oh D.Y., Bang Y.J. (2013) Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.*; 14(3):311-20.
- Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. (2006) 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*; 24: 2137-2150.
- Knight G., Earle C.C., Cosby R., et al. (2013) Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer*; 16: 28-40
- Krook J.E., O'Connell M.J., Wieand H.S., et al. (1991) A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* ; 67: 2454-2458
- Kwee R.M., Kwee T.C. (2014) Role of imaging in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* ;20(7):1650-6.

- Li W., Qin J., Sun Y.H., et al. (2010) Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*; 16: 5621-5628
- Lise M., Nitti D., Marchet A., et al. (1995) Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer. *J Clin Oncol*; 13:2757-2763
- Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*; 345:725-730.
- Mihajlovic J., Pechlivanoglou P., Miladinov-Mikov M., et al. (2013) Cancer incidence and mortality in Serbia 1999-2009. *BMC Cancer*; 13:18
- Misra S., Pedroso F.E., DiPasco P.J., et al. (2012) Does neoadjuvant chemotherapy improve outcomes for patients with gastric cancer? *J Surg Res*; 178(2):623-631.
- Nakafani K., Koizumi W., Higuchi K., et al. (2010) Clinical significance of evaluating primary lesions in patients with gastric cancer who receive chemotherapy. *Gastric Cancer*; 13(1):36-42.
- Nakajima T., Nashimoto A., Kitamura M., et al. (1999) Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group. *Lancet*; 354: 273-277
- Nakajima T., Kinoshita T., Nashimoto A., et al. (2007) Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 94:1468-76.
- Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 357:1810-20.
- Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., et al. (2011) Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 29(33):4387-93.
- Sasson A.R. (2009) Localized gastric cancer: chemoradiation is not always needed. *Gastrointest Cancer Res* 3:S22-5.
- Shen L., Shan Y.S., Hu H.M., et al. (2013) Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol*. 14(12):e535-47
- Schwarz R.F., Zagala-Nevarez K. (2002) Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 9: 394-400

- Talamonti M.S., Kim S.P., Yao K.A., et al. (2003) Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery*;134:720-727.
- Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*;29(13):1715-21.
- Wada T., Kunisaki C., Hasegawa S., et al. (2013) Factors predictive of recurrence after surgery for gastric cancer followed by adjuvant S-1 chemotherapy. *Anticancer Res*;33(4):1747-51.
- Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J., et al. (1993) Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583-592.
- Wang L.B., Teng R.Y., Jiang Z.N., et al.(2012) Clinicopathologic variables predicting tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105: 293-296.

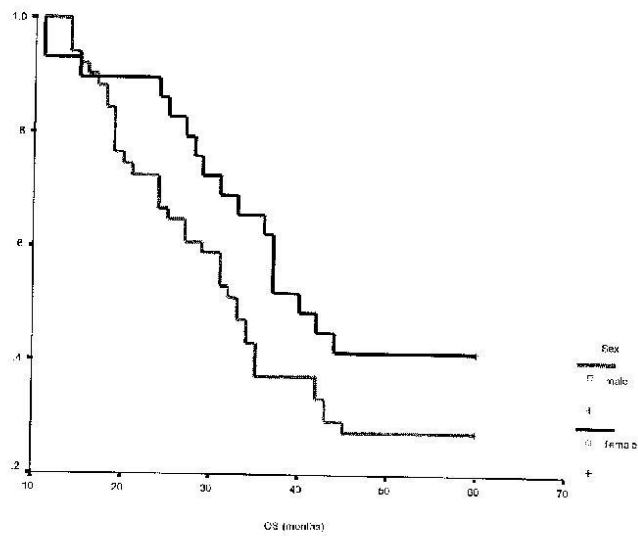
Tables

Table 1. Table 1. Characteristics of enrolled patients

Characteristic	Variable	Absolute value (%)
Gender	Male	47 (53.6%)
	Female	41 (47.6%)
Age (years)	Average age	56.5±9.7
	Rang	36-77
Lauren classification	Intestinal-type	39 (44.3)%
	Diffuse-type	37 (42.0)%
	Mixed/unclassifiable	12 (13.7)%
Disease stage	II, IIIa	40 (46.5%)
	IIIb, IV	48 (53.5%)
Chemotherapy	Yes	45 (51.2%)
	No	43 (48.8%)

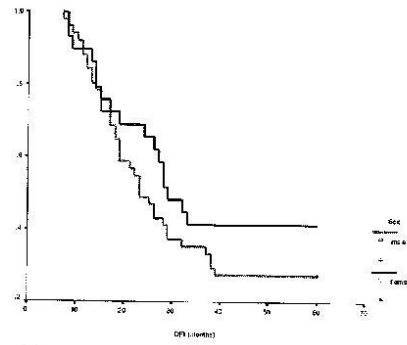
Figures

Figure 1. Overall survival of all patients regarding gender.



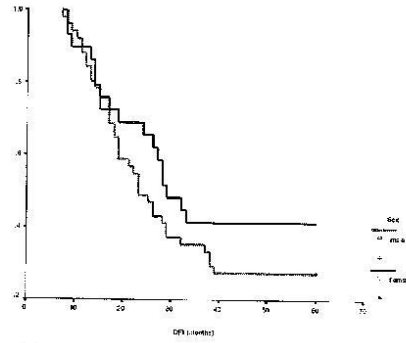
Log rank = 2,280; $p > 0,05$

Figure 2. DFI in all patients regarding on gender.



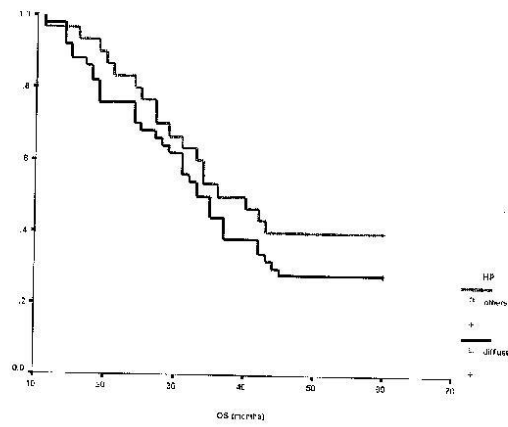
Log rank = 1,500, $p > 0,05$

Figure 2. DFI in all patients regarding on gender.



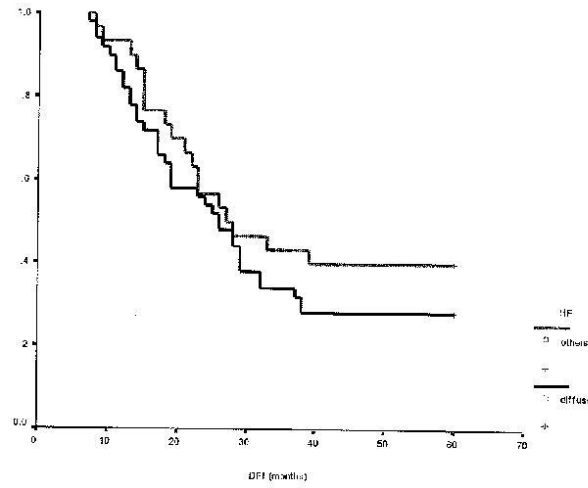
Log rank = 1,500, $p > 0,05$

Figure 3. OS in patients with diffuse type and the other types of GC.



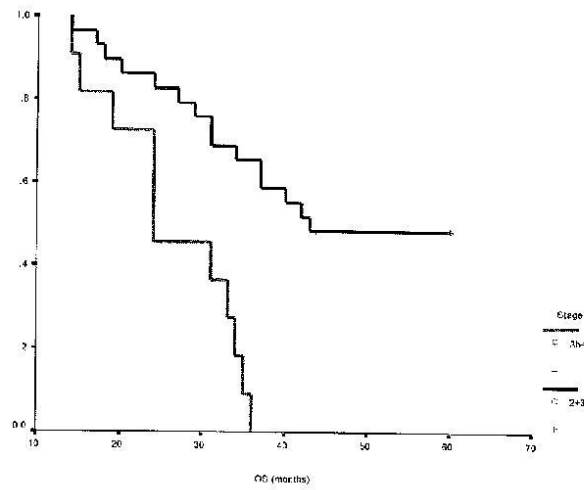
Log rank - 1,130, $p > 0,05$

Figure 4 .DPI in patients with diffuse type and the other types of GC.



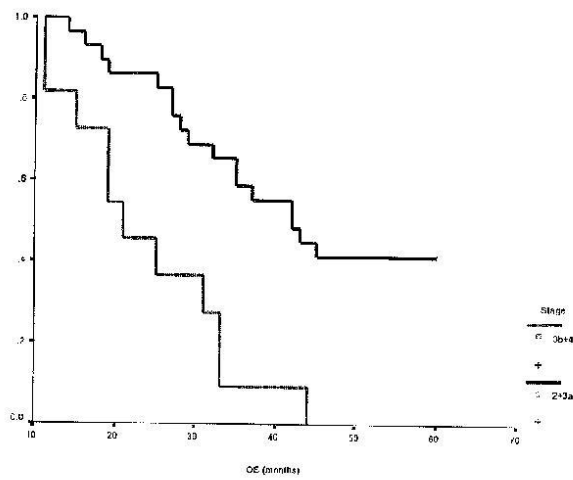
Log rank = 1,130, $p > 0,05$

Figure 5. OS in patients in earlier (II, IIIa) and advanced (IIIb, IV) stage of the disease with ACT



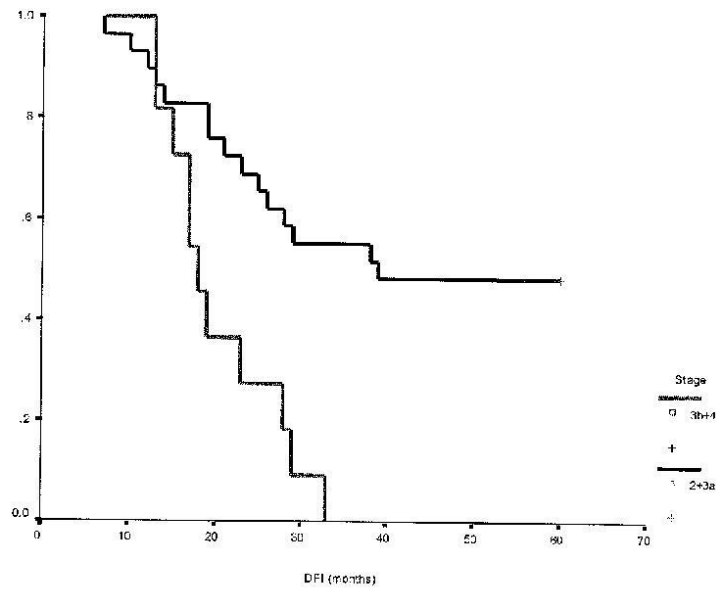
Log rank = 14,310; $p < 0,01$.

Figure 6. OS in patients earlier (II, IIIa) and advanced (IIIb, IV) stage of the disease without ACT.



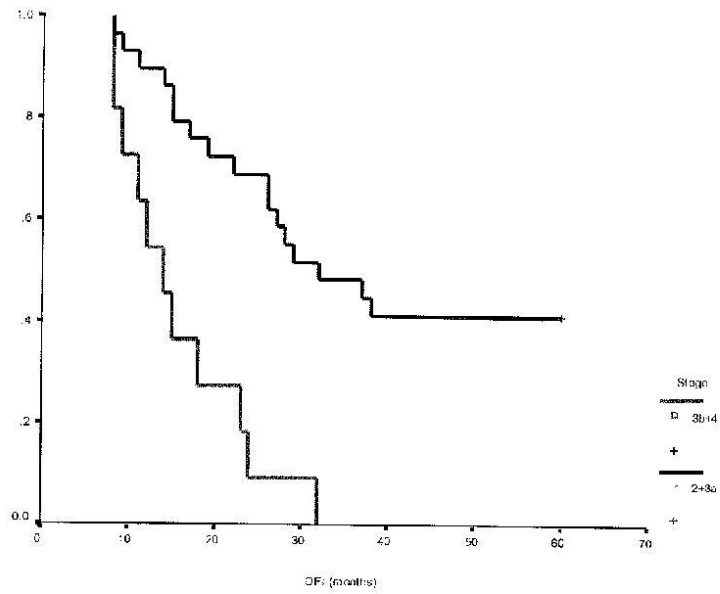
Log rank = 13,280; $p < 0,01$

Figure 7 .DFI in patients in earlier (II, II(a)) and advanced (IIIb, IV) stage of the disease with ACT .



Log rank = 10,720; p < 0,01

Figure 8. DFI in patients in earlier (II, IIIa) and advanced (IIIb,IV) stage of the disease without ACT.



Log rank = 15,560; $p < 0,01$



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**
Tel/faks: +381 11 2669689
vsp@vma.mod.gov.rs

ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article **ASSESSMENT OF AGE-RELATED INFLUENCES ON THE QUALITY OF LIFE OF BREAST CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT**

**PROCENA UTICAJA STAROSNE DOBI NA KVALITET ŽIVOT
PACIJENTKINJA SA RAKOM DOJKE PRE I POSLE HIRURŠKOG LEČENJA**

Authors Sanja Kostić*, Zafir Murtezani*, Zoran Andrić*, Nebojša Ivanović††, Zoran Kozomaral, Marko Kostić§, Vesna Miličić¶, Sanja Kocićv††, Vojnosanitetski pregled (2018); Online First October, 2018.**

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP180629155K>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

ASSESSMENT OF AGE-RELATED INFLUENCES ON THE QUALITY OF LIFE OF BREAST CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT

PROCENA UTICAJA STAROSNE DOBI NA KVALITET ŽIVOT PACIJENTKINJA SA RAKOM DOJKE PRE I POSLE HIRURŠKOG LEČENJA

Sanja Kostić*, Zafir Murtezani*, Zoran Andrić*, Nebojša Ivanović†‡, Zoran Kozomaral, Marko Kostić§, Vesna Miličić¶**, Sanja Kociću††

Clinical Hospital Center Bežanijska kosa, *Department of Medical Oncology, †Department of surgery, Belgrade, Serbia; University of Belgrade, ‡School of Medicine, Belgrade, Serbia; Institute for Oncology and Radiology of Serbia, †Department of Surgery, Belgrade, Serbia; Clinical Center of Serbia, §Clinic for Thoracic Surgery, Belgrade, Serbia; University of Kragujevac, Faculty of Medical Science, ¶Department of Dermatovenerology, ††Department of Social medicine, Kragujevac, Serbia; Clinical Center Kragujevac, **Department of Dermatovenerology, Kragujevac, Serbia; Institute for Public Health Kragujevac, †Department of Social medicine, Kragujevac, Serbia.

Conflict of Interest – None to declare

Corresponding Author – Sanja Kostić, skostic71@gmail.com, Address: Bulevar Zorana Djindjića 139, Belgrade, Serbia, tel: +381-64-422-5304

Running title: Quality of life in breast cancer patients

Abstract

Background / Aim. Breast cancer comprises about 25% of all female cancers, and its incidence is increasing. New diagnostic procedures and therapeutic modalities have increased treatment success rates as well as patient survival. The goal of contemporary treatment is not only patient survival, but also a better quality of life (QoL). The objective of this study was to assess the effect of age at diagnosis on the QoL of a patient with breast cancer before and after surgery. **Methods.** We analyzed QoL in 170 female patients (43 patients <50 and 127 patients ≥50 years) diagnosed with breast cancer (I and II stage) a month before and after surgical treatment, using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) questionnaire and specific version for breast cancer patients (EORTC QLQ-BR23). **Results.** The QLQ-C30 questionnaire showed that surgical treatment significantly decreased all domains of the patients' QoL in both age groups. Age-related differences were present in sexual functioning and pleasure independently of surgical treatment, with higher scores in the group of younger women. The analysis of data obtained using the QLQ-BR23 questionnaire revealed a lower QoL after surgical treatment in almost all dimensions regardless of patient age. **Conclusion.** The results of our study pointed out statistically significant differences in the QoL domains of sexual functioning, and sexual enjoyment between women in both age groups independent of surgical treatment. The QoL was better in the younger age group. Surgical breast cancer treatment negatively affected patients QoL independently of age.

Key words:

quality of life; breast cancer; breast surgery; age; QLQ-C30; QLQ-BR23.

Apstrakt

Uvod / Cilj. Rak doјke čini oko 25% svih malignih tumora žena, sa incidencom u porastu. Novije dijagnostičke procedure i terapijski modaliteti lečenja rezultiraju uspešnijim lečenjem i većom stopom preživljavanja žena obolelih od raka doјke. Cilj savremenog lečenja podrazumeva, ne samo bolje preživljavanje, već i bolji kvalitet života. Cilj ove studije bio je da se proceni kvalitet života pacijentkinja obolelih od kancera doјke pre i posle hirurške intervencije u zavisnosti od njihovog uzrasta pri postavljanju dijagnoze.

Metode. Analizirali smo kvalitet života 170 pacijentkinja sa kancerom doјke (43 uzrasta do 50 godina i 127 uzrasta 50 i više godina) u I i II kliničkom stadijumu bolesti, mesec dana pre i nakon hirurškog lečenja, primenom upitnika Evropske organizacije za istraživanje i lečenje kancera (EORTC QLQ-C30) i specifične verzije upitnika za kancer doјke (EORTC QLQ-BR23). **Rezultati.** Analizom upitnika QLQ-C30 pokazano je da je hirurško lečenje značajno negativno uticalo na kvalitet života pacijentkinja u obe starosne grupe. Nezavisno od hirurškog lečenja, između pacijentkinja mlađe i starije životne dobi postojale su razlike u seksualnom funkcionisanju i seksualnom uživanju, sa višim skorovima u grupi mlađih žena. Analiza uticaja hirurškog lečenja na kvalitet života, primenom upitnika QLQ-BR23, pokazala je statistički značajno pogoršanje kvaliteta života nakon hirurškog lečenja u skoro svim domenima kod pacijentkinja obe starosne grupe. **Zaključak.** Rezultati našeg istraživanja su ukazali na statistički značajne razlike u kvalitetu života između žena obe starosne grupe nezavisno od hirurškog lečenja i to u domenima seksualnog funkcionisanja i uživanja. Pritom je bolji kvalitet života bio u grupi žena mlađe životne dobi. Hirurško

lečenje pacijentkinja sa kancerom dojke negativno je uticalo na kvalitet života, nezavisno od starosne dobi.

Ključne reči:
kvalitet života; rak dojke; hirurgija dojke; životna dob; QLQ-C30; QLQ-BR23.

Introduction

Breast cancer makes up approximately 25% of all cancers in the female population in Europe and 28% in the most developed European countries with mortality rate of 14-15%. In Serbian females, 26% of all cancer diagnoses and 17.5% of all cancer deaths are due to breast cancer ¹. Globally, the incidence of breast cancer has been continuously rising by 3.1% per year over the last 30 years, while its mortality has varied ¹. The age-standardized incidence rate of breast cancer, adjusted to the world population, in central Serbia in 2015, was 61.0 per 100,000 population, while the age-standardized breast cancer mortality rate, adjusted to the world population, was 19.8 per 100,000 ².

Most breast cancers (85%) are diagnosed early (stage I or II), a smaller number with locally progressive disease (stage III), and the fewest initial diagnoses are performed when the disease has already significantly progressed and is already a stage IV disease. Breast cancer therapy and treatment depend on the clinical stage of the cancer and on individual disease characteristics, comorbidities, as well as the patient's overall state¹.

Appropriate surgical intervention, followed by radiotherapy, chemotherapy, endocrinological and biological therapy dramatically increase the survival rates of breast cancer patients. The 5-year survival rate for patients diagnosed with stage I or II disease is 92% ³. New diagnostic procedures and therapies have lead to an increased number of women undergoing successful breast cancer therapy and improved overall survival rates ⁴.

Current concepts in breast cancer therapy take into account not only disease progression, but also the patient's quality of life (QoL). The concept of QoL has a broader connotation than the concept of health, and it also includes living and material stipulations. It is defined as the patient's total welfare. Its goal is for the patient to live their life with satisfaction and with the ability to attain personal goals ⁵. QoL includes cognitive and emotional perceptions regarding oneself and their environment. There is no single definition of QoL. However it is generally accepted that it implies the functional status of the individual, as well as a positive feeling of wellbeing ⁶.

For cancer patients, QoL is a complex and multidimensional concept which depends upon physical, psychological, social and sexual factors ^{6,7}. Fundamental health dependent QoL dimensions include physical factors, disease and treatment dependent symptoms, psychological factors (emotional and cognitive states), as well as the patient's social milieu and interactions. Social support is generally defined as information, advice and/or assistance via contact with a social network which has a beneficial effect for the individual in question ^{8,9}.

Available literature suggests points to significant psychosocial stress that patients experience following a breast cancer diagnosis ¹⁰. If breast cancer is diagnosed in an early clinical stage, the initial treatment is mastectomy or breast-conserving therapy with or without axillary lymph node dissection. Subsequent treatment is dependent upon the patient's histopathological results. Irrespective of treatment modality (radiotherapy,

chemotherapy, hormone or biological therapy), all patients endure a period of fear, anxiety and a degree of depression, all of which influence QoL.

The normal aging process carries with it QoL changes. Data suggests that younger breast cancer patients experience greater QoL changes than their older counterparts¹¹. Age-related differences in the psychological reactions to breast cancer and its therapy can be observed between younger breast cancer patients (under 50 years of age) and their older counterparts (50 years of age or older). The objective of our study was to assess the breast cancer patients' QoL before and after surgery.

Methods

The study was carried out at the Oncology Clinic of the Clinical Hospital Center Bežanijska Kosa in Belgrade, Serbia. From 2017 to 2018, 170 newly diagnosed early stage breast cancer patients were included in the study. The study and informed consent form were approved by the Ethics Committee of the Clinical Hospital Center Bežanijska Kosa (approval number 3441/3 dated May 5, 2017). The study was carried out as per the Declaration of Helsinki. All participants signed the informed consent form. All participants were given a questionnaire with instructions as to how to complete the questionnaire. The questionnaires used in the study were in the Serbian language and were approved and certified by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). The purpose of the study was explained to each patient in an individual interview before the questionnaire was completed. The patients were informed as to the confidentiality of all data obtained as well as their right not to respond either partially or totally.

Inclusion criteria for the study were newly diagnosed breast cancer patients older than 18 years with operable cancer stage I or II. Patients were divided into two groups, those under the age of 50 (n = 43) and those 50 year and older (n = 127). Exclusion criteria were locally progressive or metastatic disease, chronic illness including diabetes, cardiomyopathy, or coronary disease, as well as pre-diagnosed psychological illness (depression or anxiety).

QoL questionnaires EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 were administered after histopathological, clinical and radiological verification of breast cancer stage I or II, before surgical intervention. The same questionnaires were then readministered one month after surgical treatment. In addition to the QoL questionnaires, the participants also filled out a socio-demographic background questionnaire.

The EORTC created a cancer specific questionnaire, QLQ-C30, which is composed of 30 questions designed to measure cancer patients' QoL. The QLQ-C30, version 3.0 is composed of nine multi-item scales and six single-item measures. These include a global health status/QoL scale, five functional scales (physical, role, emotional, cognitive, and social functioning), three symptom scales (fatigue, pain, and nausea and vomiting), and six single items (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea and financial difficulties)¹².

The EORTC has also created the QLQ-BR23, a 23 question breast cancer specific QoL questionnaire. The QLQ-BR23 measures QoL in various breast cancer stages as well as varying therapeutic modalities. It measures five domains: body image, sexuality, shoulder-related symptoms, breast cancer symptoms and therapeutic side effects.

The analysis of the answers to both questionnaires were performed as per the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual¹²⁻¹⁴. All of the scales and single-item measures range

from 0 to 100 scores. A high scale score represents a higher response level. Thus, a high score for the global health status represents a high QoL, a high score for a functional scale represents a high or healthy level of functioning, but a high score for a symptom scale or item represents a high level of symptomatology/problems.

Statistical analysis

Results are presented as count (%) or means \pm standard deviation (SD) depending on data type. Groups are compared using parametric (Student's t-test) and nonparametric (Mann-Whitney U test) tests. Within group comparisons are performed using the Student's t-test and the Wilcoxon Signed Ranks test. All p values <0.05 were considered significant ($p < 0.05$). All data were analyzed using SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, IBM Corp.).

Results

Total of 170 female patients with diagnosis of breast cancer participated in the study. Most of the patients (51.2%), were 50-69 years old, cohabitated with their partners (58.8%), had children (84.1%), had middle or higher education (90.0%), lived in an urban setting (73.5%), and were religious (85.3%). Less than half of the patients were actively employed (39.4%). Stage IA breast cancer was the most frequent diagnosis (31.8%), breast conserving therapy was performed in 65.9% of patients, and axillary lymph node dissection was performed in 38.2% of them.

For the purpose of this study patients were divided into two groups: those under the age of 50 ($n = 43$) and those 50 year or older ($n = 127$). Sociodemographic and clinical characteristics of patients were shown in Table 1.

There were statistically significant differences between age groups in marital status ($p=0.041$), number of children ($p=0.043$), education level ($p=0.028$), employment status ($p < 0.001$) and salary ($p=0.003$), but not in clinical features (Table 1).

Both younger and older patients experienced a decline in their QoL after undergoing surgery. This effect was present in every QoL dimension. However, when comparing two age groups before and after surgery, the only significant difference was in pre-surgery cognitive functioning domain. The better cognitive functioning was in younger women. This difference was no longer observed after surgery (Table 2).

QoL assessment showed that surgical treatment was significantly associated with financial difficulties and following disease symptoms: fatigue, pain and insomnia, and a loss of appetite and diarrhea in older women. Financial difficulties and above mentioned symptoms were more prominent after surgical treatment. Analysis of the disease symptoms did not show age-related differences (Table 3).

Analysis of the association between surgical treatment of breast cancer and QoL by use of the QLQ BR-23 showed statistically significant pre- and post-surgery differences in all categories except emotional reactions to hair loss. After surgical treatment all categories of QoL were in decline (Table 4).

Statistical significant differences were found in the body image perception and future perspective in all patients with the above-mentioned dimensions being more expressive in the older age group. Additionally, significant differences were found between age groups with regard to sexual functioning and sexual enjoyment, which were better in younger women. It is notable that these differences were significant both before and after surgery. Furthermore, there was a difference between two age groups with respect to their future

perspective (only after surgery), with higher score for older women and emotional reaction to hair loss (only before surgery) which was higher in the younger women.

Discussion

The age at diagnosis, therapeutic modality, as well as therapeutic sequelae all contribute to a breast cancer patient's QoL changes^{11,15}. In this study we analyzed QoL of 170 early stage breast cancer female patients surgically treated, before and after treatment. The results of our analysis showed that surgical treatment lead to decline of QoL across all categories regardless of age. However, there was no significant age-related differences in QoL changes after surgery in terms of patients' global health status/QoL, physical functioning, role functioning, or emotional and social functioning. The only observed difference between younger and older patients was in their pre-surgical cognitive functioning (Table 2). Due to differences between examined groups regarding their sociodemographic characteristics (marital status, education, employment status, salaries), there is possibility that these variables are confounding factors in relationship between patients' age and QoL.

Gavric⁶ analyzed the influence of breast cancer on patients' QoL in 161 women with newly diagnosed breast cancer and compared the results with an age matched segment of the general population (n = 949). Using the QLQ-C30 questionnaire at the time of diagnosis, as well as three and 12 months postoperatively, she showed that breast cancer patients had a significantly lower QoL in term of emotional, cognitive and social functioning (p<0.01) than age-matched controls.

Most QoL studies of breast cancer patients have shown that younger age was a risk factor for lower QoL as well as for significant stress after treatment^{15,16-19}. On the other hand, it has been observed that there was an improvement in the perceived QoL in all domains regardless of therapeutic modality. Bantema-Joppe et al.¹¹ studied the influence of age on breast cancer patients' QoL after radiotherapy. The average follow-up time was 34 months (range 6-70 months), and results were compared to age-matched controls in the general population in Holland. They showed an improvement in QoL which was greatest after the initial stress of cancer diagnosis and the first treatment phase. A greater improvement was observed in younger patients, a fact that was attributed to a better overall physical state, as well as their superior capacity for recovery. Hau et al.¹⁸ performed a 12-year follow-up study on a cohort of women with an average age of 49.8 years at the time of breast cancer diagnosis. The patients showed a dramatic improvement in all QoL dimensions over the follow-up period, to the point that 12 years after breast cancer treatment no QoL differences were observed in terms of overall QoL, physical or emotional functioning, or fatigue¹⁸.

In this study, no age-related differences in the symptoms were noted after surgery. Furthermore, surgery was associated with physical and psychological changes in all patients. Goldstein et al.²⁰ studied breast-cancer treatment associated fatigue in 218 patients and concluded that fatigue was a common symptom and generally a call for help. On the basis of multivariate analysis, they suggested that patient age was no longer a fatigue-related risk factor six months after the completion of adjuvant treatment²⁰.

Our results from the QLQ-BR23 questionnaire showed that surgical treatment changed patients' QoL in all categories except emotional reactions to hair loss (after surgical treatment all categories declined), that can be explained by the stress of a diagnosis

of breast cancer. The extent of the surgical intervention, whether complete mastectomy or breast-conserving therapy, has a negative effect on body image, sexual relations, and social activities, and it can be said that a breast cancer diagnosis represents one predictor of depression²¹. As society favors physical appearance and attractiveness, it is generally accepted that surgical intervention leads to an impaired QoL, including social interactions²²⁻²⁴. Psychological effects can have an influence on breast cancer patients' day-to-day lives and can affect their social and vocational interactions. Additionally, marital status, support of family and friends, education, vocation, as well as financial situation all influence a patient's QoL.

Avis et al.²⁵ pointed out that there is a lack of information regarding the emotional, social and psychological repercussions on younger patients who face a breast cancer diagnosis. They followed 202 women diagnosed with stage I to III breast cancer at age 50 or younger from 4-42 months after diagnosis and identified factors that impact their QoL. Factors which were found to negatively impact women's ability to deal with breast cancer diagnosis included the relationship with a partner, sexual functioning and body image issues. A poor relationship with a partner, especially poor communication, was negatively associated with nearly all QoL dimensions²⁵.

The importance of stress management strategies has been the focus of numerous breast cancer studies^{10, 26}. Younger patients who have never been faced with a potentially life-threatening illness were found to require assistance to develop effective strategies to handle the psychological consequences of their diagnosis. Kerr et al.²⁷ noted that patients younger than 50 years of age required more social and psychological assistance than their older counterparts. Younger patients were less satisfied with the information given regarding breast cancer treatment, as well as its effects during and after completion. It was suggested that more information is required for younger age groups²⁷. Other studies have confirmed that after a breast cancer diagnosis, younger women need more psychological mechanisms in order to adapt to their new situation, than their older counterparts^{28, 29}.

Several published studies focused specifically on younger women with breast cancer. Bloom et al.¹⁰ and Allen et al.³¹ performed intervention studies among younger women with breast cancer to address their specific psychological needs. The Cancer and Menopause Study (CAMS)³² confirmed a substantial degree of psychological distress which persisted many years after the initial diagnosis of breast cancer in young women, especially those aged 25-34 at the time of diagnosis. It was also shown that better general health was positively correlated with more than a high level of education, better emotional and psychological functioning, less comorbid conditions and an unchanged menopausal status over the course of treatment. The authors determined that the emotional functioning was of essential importance in the youngest women who faced diagnosis of malignant disease, such as breast cancer. Older women at diagnosis (the oldest group in the study cohort) with more life experience may have developed better emotional resistance and reacted better to a diagnosis of malignant disease. However, older women may have weaker physical resiliency due to underlying comorbidities or greater physical limitations associated with age which limit their tolerance to various treatment modalities³².

The results of this study have shown a statistically significant difference in sexual functioning and enjoyment between younger and older patients. However, surgical treatment was not associated with age-related differences in these QoL aspects. Bantema-Joppe et al.¹¹ showed that radiotherapy can also be associated with changes in sexual functioning. They analyzed three age groups and found that immediately after radiotherapy

the sexual functioning was best in the youngest group and the worst in the oldest group. Contrary to other QoL dimensions, sexual functioning did not show improvement over time in any age group. The lack of change over time cannot be explained by the use of systemic treatment, resulting in vaginal dryness since the authors controlled for systemic treatment¹¹.

Ganz et al.³³ used standardized questionnaires to study QoL in 691 breast cancer patients over 65 years of age. They applied the questionnaire three months after surgery and twice more over the course of the next year. Just three months after surgery, their results showed a high degree of physical and emotional functioning. They also showed that chemotherapy by itself in the presence of comorbid conditions had a significant negative impact on the physical functioning of older patients. Due to a higher number of comorbidities, they found that three months after surgery older patients had worse physical functioning regardless of the extent of the surgery or radiotherapy³³. Their results are in congruence with other studies which examined the physical functioning of older breast cancer patients³⁴⁻³⁶. The results of our study showed that surgical treatment for early-stage breast cancer influences the changes in physical, emotional, cognitive and social functioning independently of the patients' age.

On the other hand, younger patients who have undergone breast-conserving therapy with radiotherapy or mastectomy experienced a more significant drop in physical functioning than patients who have only undergone breast-conserving therapy. Additionally, breast cancer may be the only illness in younger patients, resulting in a relatively fast recovery of physical functioning in the months following treatment³⁷. Ganz et al.³³ noted that in older breast cancer patients, when all factors were considered in the determination of QoL, the extent of surgical intervention had less influence on QoL changes than other factors, such as emotional and social QoL dimensions. However, age is a more significant factor than the extent of surgery on changes in physical, emotional and social dimensions when considering a patient's QoL³³. In our study, there were no statistically significant differences in physical functioning between older and younger patients before or after surgery. Although, it should be noted that our cohort included only breast cancer patients without preexisting comorbidities.

Strengths and limitations

Our research represents one of the few studies of QoL in women with breast cancer in the Republic of Serbia, which provides insight into the physical and psychological characteristics of this group of patients. However, this is one center study, which has some limitations: a small number of patients, and a relatively short period of readmitting of questionnaires. Another limitation is that we did not include other important variables such as social support, current mood, and fear of recurrence.

Conclusion

The results of this study point out significant differences between patient age groups in QoL dimensions specific to cancer and breast cancer patients before and after surgery that enhance our knowledge of factors which influence patients' QoL and help us to consider potential possibilities for its improvement.

Surgical breast cancer treatment negatively affected patients' QoL, especially in the physical and psychological domains. These domains are sensitive and require a multidisciplinary treatment approach. There is a need for further research, primarily in the psychological approach of women with breast cancer.

REFERENCES

1. Pekmezović T. Breast cancer epidemiology. National Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2013; 2-3.
2. Cancer Registry of Central Serbia. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2015. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Belgrade, 2017; 43-4.
3. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011.
4. Paterson C. Quality of life measures. The British Journal of General Practice 2010; 60(570): 53.
5. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. Oncology Reviews 2012; 6: 7-10.
6. Gavrić Ž. Quality of life of women with breast cancer-emotional and social aspect. American Journal of Cancer Prevention 2015; 3: 13-18.
7. Šarac S, Milić R, Vasiljević M, Šarac M. Quality of life in patients with non-small cell lung cancer. Vojnosanit Pregl 2017; 74(7): 625–32.
8. Berkman F. Social networks, support and health: Taking the next step forward. Am J Epidemiol 1986; 123: 559–62.
9. Nedović G, Marinković D, Rapajić D, Berat S, Kozomara R. Health-related quality of life assessment in Serbian schoolchildren hospitalized for malignant disease. Vojnosanit Pregl 2013; 70(2): 195-9.
10. Stanton AL, Danoff-Burg S, Cameron CL, Bishop M, Collins CA, Kirk SB, et al. Emotionally expressive coping predicts psychological and physical adjustment to breast cancer. Consult Clin Psychol 2000; 68: 875-82.
11. Bantema-Joppe EJ, de Bock DJ, Woltman-van Iersel M, Busz DM, Ranchor AV, Langendijk JA, et al. The impact of age on changes in quality of life among breast cancer survivors treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. British Journal of Cancer 2015; 112: 636–43.
12. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). EORTC, Brussels, 2001.
13. Young T, De Haes JCJM, Curran D, Fayers PM, Brandberg Y. On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. Guidelines for Assessing Quality of Life in EORTC Clinical Trials. EORTC, Brussels, 1999.
14. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, teVelde A, Muller M et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Breast Cancer Specific Quality of Life Questionnaire Module: First results from a three-country field study. J Clin Oncol 1996; 14: 2756-68.
15. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. J Clin Oncol 2003; 21: 4184-93.

16. Ho PJ, Gernaat SA, Hartman M, Verkooyen HM. Health-related quality of life in Asian patients with breast cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e020512.
17. Oberguggenberger A, Meraner V, Sztankay M, Hilbert A, Hubalek M, Holzner B, et al. Health behavior and quality of life outcome in breast cancer survivors: prevalence rates and predictors. *Clinical Breast cancer* 2018; 18 (1): 38-44.
18. Hau E, Browne L, Capp A, Delaney GP, Fox C, Kearsley JH, et al. The impact of breast cosmetic and functional outcomes on quality of life: long-term results from the St. George and Wollongong randomized breast boost trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 115-23.
19. Morrow PK, Broxson AC, Munsell MF, Basen-Enquist K, Rosenblum CK, Schover LR, et al. Effect of age and race on quality of life in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2014; 14: e21–e31.
20. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, Boyle F, de Souza PL, Wilcken NR, et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1805–12.
21. Cazin K. Quality of life in patients after breast cancer surgery. *Nursing Journal* 2013; 18: 29-32.
22. Hadi N, Soltanipour S, Talei A. Impact of modified radical mastectomy on health-related quality of life in women with early stage breast cancer. *Archives of Iranian medicine* 2012; 15: 504-7.
23. Klikovac T. Psychological Support and Psycho-social Relief for Women Suffering from Breast Cancer. *Psychological Research* 2014; XVII: 77-95.
24. Villar RR, Fernández SP, Garea CC, Pillado TS, Barreiro VB, Martín CG. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2017; 25: e2958.
25. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3322-30.
26. Schnoll RA, Harlow LL, Stolbach LL, Brandt U. A structural model of the relationships among stage of disease, age, coping, and psychological adjustment in women with breast cancer. *Psychooncology* 1998; 7: 69-77.
27. Kerr J, Engel J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Communication, quality of life and age: Results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 421-27.
28. Grogan S, Mechan J. Body image after mastectomy: A thematic analysis of younger women's written accounts. *Journal of Health Psychology* 2017; 22(11): 1480 –90.
29. Słowik AJ, Jabłoński MJ, Michałowska-Kaczmarczyk AM, Jach R. Evaluation of quality of life in women with breast cancer, with particular emphasis on sexual satisfaction, future perspectives and body image, depending on the method of surgery. *Psychiatr. Pol.* 2017; 51 (5): 871–88.
30. Bloom JR, Stewart SL, Johnston M, Banks P. Intrusiveness of illness and quality of life in young women with breast cancer. *Psychooncology* 1998; 7: 89-100.

31. Allen SM, Shah AC, Nezu AM, Nezu CM, Ciambone D, Hogan J, et al. A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma: A randomized controlled trial. *Cancer* 2002; 94: 3089-100.
32. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4184-93.
33. Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, Lash TL, Rakowski W, Silliman RA. Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2003; 21 (21): 4027-33.
34. Given CW, Given B, Azzouz F, Stommel M, Kozachik S. Comparison of changes in physical functioning of elderly patients with new diagnoses of cancer. *Med Care* 2000; 38: 482-93.
35. Vinokur AD, Threatt BA, Vinokur-Kaplan D, Satariano WA. The process of recovery from breast cancer for younger and older patients: Changes during the first year. *Cancer* 1990; 65: 1242-54.
36. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cleland CM, Ryan CE, Weaver KR, et al. Comorbidities and quality of life among breast cancer survivors: A prospective study. *J Pers Med* 2015; 5: 229-42.
37. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy: Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 1992; 69(7): 1729-38.

Table 1.

Sociodemographic and clinical characteristics of study population

		Age		P value ^a
		<50 (n=43)	≥50 (n=127)	
		N	%	
Marital status	Married/living with partner	31 (72.1%)	69 (54.3%)	0.041
	Living alone ^b	12 (27.9%)	58 (45.7%)	
Number of children	0	12 (27.9%)	15 (11.8%)	0.043
	1-2	23 (53.5%)	86 (67.7%)	
	3+	8 (18.6%)	26 (20.5%)	
Education	None or elementary school	2 (4.7%)	15 (11.8%)	0.028
	Middle school	20 (46.5%)	77 (60.6%)	
	College/University	21 (48.8%)	35 (27.6%)	

Place of residence	Urban	28 (65.1%)	97 (76.4%)	0.148
	Countryside	15 (34.9%)	30 (23.6%)	
Employment status	Employed	30 (69.8%)	37 (29.1%)	<0.001
	Unemployed	12 (27.9%)	16 (12.6%)	
	Retired	1 (2.3%)	74 (58.3%)	
Salary/pension	Lower	21 (48.8%)	93 (73.2%)	0.003
	Higher	22 (51.2%)	34 (26.8%)	
Religion	Religious	39 (90.7%)	106 (83.5%)	0.247
	Atheist	4 (9.3%)	21 (16.5%)	
Disease stage	IA	1 (32.6%)	0 (31.5%)	0.867
	IB	5 (11.6%)	11 (8.7%)	
	IIA	1 (30.2%)	36 (28.3%)	
	IIB	1 (25.6%)	40 (31.5%)	
Surgical intervention	istectomy	1 (30.2%)	45 (35.4%)	0.534
	east-conserving	3 (69.8%)	82 (64.6%)	
Axillary lymph node dissection	Yes	18 (41.9%)	47 (37.0%)	0.571
	No	25 (58.1%)	80 (63.0%)	
Lymph node metastasis	No	31 (2.1%)	87 (68.5%)	0.659
	Yes	12 (7.9%)	40 (31.5%)	

^a – p value between age groups^b – living alone: divorced, widowed and unmarried

Table 2.
Age-related differences in quality of life of breast cancer patients, analyzed using QLQ-C30, before and after surgical intervention

		Age (mean \pm SD)		p value ^a
		<50 (n=43)	50 \geq (n=127)	
Global health status	Pre-surgery	73.45 \pm 19.27	67.32 \pm 21.12	0.137
	Post-surgery	61.63 \pm 20.10	62.01 \pm 19.55	0.949
	p-value ^b	<0.001	0.006	
Physical functioning	Pre-surgery	90.339 \pm 11.39	83.67 \pm 18.78	0.103
	Post-surgery	81.24 \pm 16.73	76.54 \pm 18.74	0.134
	p-value ^b	<0.001	<0.001	
Role functioning	Pre-surgery	86.05 \pm 19.56	82.55 \pm 22.99	0.446
	Post-surgery	72.87 \pm 20.26	70.47 \pm 23.02	0.645
	p-value ^b	<0.001	<0.001	
Emotional functioning	Pre-surgery	63.18 \pm 20.99	70.01 \pm 21.98	0.080
	Post-surgery	51.74 \pm 24.64	56.10 \pm 27.45	0.544
	p-value ^b	0.013	<0.001	
Cognitive functioning	Pre-surgery	86.82 \pm 18.39	80.18 \pm 19.89	0.034
	Post-surgery	66.28 \pm 24.80	67.72 \pm 25.95	0.737
	p-value ^b	<0.001	<0.001	
Social functioning	Pre-surgery	79.07 \pm 23.60	83.20 \pm 23.60	0.248
	Post-surgery	61.24 \pm 24.05	70.21 \pm 22.97	0.063
	p-value ^b	<0.001	<0.001	

^a – p value between age groups, ^b – p value before and after surgery in the same age group, SD – standard deviation

Table 3.

Age-related differences in disease symptoms of breast cancer patients, analyzed using QLQ-C30, before and after surgical intervention

		Age (mean ± SD)		p-value ^c
		< 50 (n=43)	50 ≥ (n=127)	
Fatigue	Pre-surgery	22.22 ± 17.82	24.32 ± 20.61	0.678
	Post-surgery	31.52 ± 17.81	33.59 ± 18.86	0.649
	p-value ^a	0.002	<0.001	
Nausea and vomiting	Pre-surgery	3.88 ± 10.18	5.64 ± 14.12	0.707
	Post-surgery	4.26 ± 10.97	3.54 ± 11.04	0.548
	p-value ^a	0.951	0.101	
Pain	Pre-surgery	12.02 ± 18.30	14.17 ± 20.37	0.619
	Post-surgery	30.62 ± 19.56	28.21 ± 20.63	0.436
	p-value ^a	<0.001	<0.001	
Dyspnea	Pre-surgery	3.10 ± 9.80	4.20 ± 16.26	0.816
	Post-surgery	3.88 ± 16.60	5.25 ± 17.53	0.531
	p-value ^a	1.000	0.303	
Insomnia	Pre-surgery	20.93 ± 24.15	26.25 ± 27.74	0.312
	Post-surgery	34.11 ± 29.54	33.60 ± 27.70	0.950
	p-value ^a	0.012	0.001	
Appetite loss	Pre-surgery	14.73 ± 23.35	13.65 ± 23.89	0.650
	Post-surgery	17.05 ± 22.27	20.47 ± 27.87	0.733
	p-value ^a	0.495	0.002	
Constipation	Pre-surgery	6.20 ± 19.59	11.81 ± 23.20	0.084
	Post-surgery	7.75 ± 20.36	10.50 ± 20.01	0.282
	p-value ^a	0.589	0.429	
Diarrhea	Pre-surgery	6.98 ± 17.15	5.77 ± 13.99	0.876
	Post-surgery	1.55 ± 7.10	2.10 ± 8.13	0.692
	p-value ^a	0.053	0.006	
Financial difficulties	Pre-surgery	19.38 ± 29.31	15.75 ± 26.17	0.448
	Post-surgery	31.78 ± 33.30	21.00 ± 26.83	0.057
	p-value ^a	0.007	0.024	

^a – p value between age groups, ^b – p value before and after surgery in the same age group, SD – standard deviation

Table 4.
Age-related differences in quality of life of breast cancer patients, analyzed using QLQ-BR23, before and after surgery intervention

		Age (mean \pm SD)		p-value ^a
		< 50 (n=43)	50 \geq (n=127)	
Body image functioning	Pre-surgery	83.92 \pm 21.00	88.91 \pm 18.46	0.227
	Post-surgery	55.43 \pm 26.35	67.52 \pm 27.09	0.011
	p-value ^b	<0.001	<0.001	
Sexual functioning	Pre-surgery	39.15 \pm 28.38	13.91 \pm 18.87	<0.001
	Post-surgery	27.13 \pm 24.94	8.53 \pm 14.37	<0.001
	p-value ^b	0.006	<0.001	
Sexual enjoyment	Pre-surgery	42.64 \pm 38.71	16.54 \pm 25.15	<0.001
	Post-surgery	24.03 \pm 31.98	6.82 \pm 16.97	<0.001
	p-value ^b	0.002	<0.001	
Future perspective	Pre-surgery	44.19 \pm 29.75	49.61 \pm 32.22	0.320
	Post-surgery	24.81 \pm 30.07	39.37 \pm 33.97	0.013
	p-value ^b	0.003	0.006	
Breast symptoms	Pre-surgery	11.24 \pm 11.19	10.96 \pm 14.19	0.437
	Post-surgery	23.84 \pm 13.68	25.26 \pm 16.33	0.452
	p-value ^b	<0.001	<0.001	
Arm symptoms	Pre-surgery	9.30 \pm 14.93	9.71 \pm 16.26	0.951
	Post-surgery	27.91 \pm 14.42	22.75 \pm 15.95	0.065
	p-value ^b	<0.001	<0.001	
Upset by hair loss	Pre-surgery	15.50 \pm 28.50	5.77 \pm 17.36	0.011
	Post-surgery	10.85 \pm 24.90	5.51 \pm 15.58	0.208
	p-value ^b	0.15	0.929	

^a – p value between age groups, ^b – p value before and after surgery within an age group,
SD – standard deviation

Received on June 29, 2018.
Revised on August 30, 2018.
Revised on October 1, 2018.
Accepted on October 3, 2018.
Online First October, 2018.