

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

VID DUPLANČIĆ

KVALITETA ŽIVOTA I DRUŠTVENI TERET RAKA DOJKE
U ŽENA RADNE DOBI U HRVATSKOJ

Doktorski rad

Split, 2026.

Doktorska disertacija izrađena je na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split i Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu, uz suradnju sa stručnjacima za zdravstvenu ekonomiku sa Sveučilišta u Rijeci.

Mentor: prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.

Dio rezultata prikazanih u ovoj disertaciji objavljen je u sljedećim znanstvenim radovima:

Duplančić V, Bobinac A, Vončina L, Hraste K, Tečić Vuger A, Šeparović R, Vrdoljak E. Health-related quality of life among working-age women with breast cancer in Croatia: a population-referenced cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2026 May 26;26(1):388.

Duplančić V, Bobinac A, Vončina L, Hraste K, Tečić Vuger A, Šeparović R, Vrdoljak E. The Societal Burden of Breast Cancer in Working-Age Women in Croatia: A Multicentre Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel)*. 2026 Jun 12;14(12):1693.

ZAHVALA

Hvala mojoj obitelji, mami, tati, baki i bratu, na vjeri, ljubavi i strpljenju. Hvala prijatelju Đuri, čija je pomoć bila presudna u izradi ovoga rada. Hvala i mom vjernom psu Hugu, koji je ležao uz mene dok je ovaj rad nastajao.

Hvala mentoru prof. dr. sc. Eduardu Vrdoljaku, na vjeri u mene i neumornom poticaju.

Hvala kolegicama i kolegama Klinike za onkologiju i radioterapiju Kliničkoga bolničkog centra Split, a najviše bolesnicama koje su pristale sudjelovati u ovom istraživanju.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Epidemiologija raka dojke.....	2
1.1.1 Globalno opterećenje bolešću.....	2
1.1.2 Rak dojke u Hrvatskoj	3
1.1.3 Rak dojke u žena radne dobi.....	5
1.2 Dijagnostika, liječenje i posljedice liječenja raka dojke.....	6
1.2.1 Dijagnostika i procjena proširenosti bolesti	6
1.2.2 Biološki podtipovi i njihova terapijska implikacija.....	6
1.2.3 Kirurško liječenje	7
1.2.4 Radioterapija.....	8
1.2.5 Endokrino liječenje.....	8
1.2.6 Inhibitori ciklin-ovisnih kinaza 4 i 6	9
1.2.7 Kemoterapija	10
1.2.8 Liječenje usmjereno prema HER2 i konjugati protutijela i lijeka.....	10
1.2.9 Imunoterapija.....	11
1.2.10 Ostalo ciljano liječenje	11
1.2.11 Metastatska bolest	12
1.2.12 Kasne posljedice liječenja	12
1.3 Kvaliteta života povezana sa zdravljem	13
1.3.1 Pojam i konceptualni okvir.....	13
1.3.2 Generički i bolest-specifični instrumenti.....	15
1.3.3 Preferencijski utemeljene mjere i indeks korisnosti.....	15
1.3.4 Vrijednosni skupovi.....	17
1.3.5 Populacijske norme kao referentni okvir.....	17
1.3.6 Minimalno važna razlika	18
1.3.7 Komplementarnost generičkih i specifičnih instrumenata	18
1.3.8 Ishodi koje prijavljuje bolesnik u kliničkoj praksi	19
1.4 Kvaliteta života bolesnica s rakom dojke	19
1.4.1 Opseg i obrazac oštećenja.....	19
1.4.2 Preferencijski utemeljene vrijednosti	20
1.4.3 Bolest-specifične domene.....	20
1.4.4 Odrednice kvalitete života.....	21
1.4.5 Dob i relativni teret u žena radne dobi	21
1.4.6 Spolno zdravlje i tjelesna slika	22
1.4.7 Dosadašnja istraživanja u Hrvatskoj i regiji	23

1.5 Društveni teret raka dojke.....	24
1.5.1 Pojam i perspektive analize	24
1.5.2 Ekonomski teret raka u Europi	25
1.5.3 Radna produktivnost.....	25
1.5.4 Povratak na posao	26
1.5.5 Neformalna skrb	27
1.5.6 Monetizacija gubitka kvalitete života.....	28
1.5.7 Financijske posljedice za kućanstvo.....	28
1.6 Problematika istraživanja	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	31
2.1 Ciljevi istraživanja.....	32
2.2 Hipoteze istraživanja	32
3. ISPITANICE, USTROJ ISTRAŽIVANJA I POSTUPCI.....	33
3.1 Ustroj istraživanja.....	34
3.2 Ispitanice.....	34
3.2.1 Kriteriji uključenja.....	34
3.2.2 Kriteriji isključenja	35
3.2.3 Način uzorkovanja.....	35
3.2.4 Veličina uzorka.....	36
3.3 Postupci prikupljanja podataka.....	36
3.3.1 Tijek istraživanja	36
3.3.2 Zaštita podataka i povjerljivost	38
3.4 Mjerni instrumenti	38
3.4.1 EQ-5D-5L	38
3.4.2 EORTC QLQ-BR23	39
3.4.3 WPAI:GH	40
3.4.4 Neformalna skrb	41
3.4.5 Sociodemografski i klinički podaci	41
3.4.6 Mjere prikupljene, ali neanalizirane u ovome radu	42
3.5 Populacijske norme	42
3.6 Vrednovanje i izračun neizravnoga tereta	42
3.6.1 Monetizacija gubitka kvalitete života.....	42
3.6.2 Gubitak radne produktivnosti	43
3.6.3 Neformalna skrb	43
3.6.4 Ekstrapolacija na nacionalnu razinu	43
3.6.5 Analiza osjetljivosti	44
3.7 Statistički postupci.....	44

3.8 Etička načela.....	46
4. REZULTATI	47
4.1 Obilježja ispitanica	49
4.1.1 Sociodemografska obilježja.....	49
4.1.2 Klinička obilježja.....	50
4.2 Kvaliteta života povezana sa zdravljem — EQ-5D-5L	51
4.2.1 Usporedba s općom populacijom	51
4.2.2 Kvaliteta života prema dobi.....	52
4.2.3 Kvaliteta života prema stadiju bolesti	54
4.3 Kvaliteta života specifična za bolest — EORTC QLQ-BR23	54
4.3.1 Rezultati po ljestvicama.....	54
4.3.2 Rezultati po pojedinim česticama.....	55
4.3.3 Rezultati prema dobi.....	57
4.4 Radna produktivnost.....	57
4.5 Neformalna skrb	60
4.6 Neizravni teret bolesti.....	61
4.7 Analiza osjetljivosti	63
4.8 Dodatne analize	63
4.8.1 Podskupinske analize.....	63
4.8.2 Analize prilagođene za kovarijate	65
4.8.3 Usporedba ispitanica prema potpunosti ispunjavanja modula	67
5. RASPRAVA.....	69
5.1 Glavni nalazi.....	70
5.2 Kvaliteta života u odnosu na opću populaciju.....	70
5.3 Kvaliteta života specifična za bolest	71
5.4 Dob i kvaliteta života.....	72
5.5 Stadij bolesti	72
5.6 Radna produktivnost i bolovanje.....	73
5.7 Neformalna skrb	74
5.8 Tumačenje neizravnoga tereta	75
5.9 Implikacije za skrb tijekom i nakon primarnog liječenja	76
5.10 Implikacije za zdravstvenu politiku.....	77
5.11 Snage istraživanja	77
5.12 Ograničenja istraživanja	78
5.13 Smjernice za buduća istraživanja	80
6. ZAKLJUČCI	81
7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU	84

8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU	87
9. SAŽETAK NA ENGLISKOM JEZIKU	89
10. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLISKOM JEZIKU	91
11. LITERATURA	93
12. ŽIVOTOPIS	102
13. PRILOZI	104

POPIS KRATICA

BDP	– bruto domaći proizvod
CI	– interval pouzdanosti (<i>engl.</i> confidence interval)
CTCAE	– Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (<i>engl.</i> Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DZS	– Državni zavod za statistiku
ECIS	– Europski informacijski sustav o raku (<i>engl.</i> European Cancer Information System)
EORTC	– Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka
EQ-5D-5L	– EuroQol upitnik s pet dimenzija i pet razina
EQ-VAS	– EuroQol vizualno-analoga ljestvica
ESMO	– Europsko društvo za medicinsku onkologiju
HDI	– indeks ljudskog razvoja (<i>engl.</i> Human Development Index)
HER2	– receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2
HRQoL	– kvaliteta života povezana sa zdravljem
HZJZ	– Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IARC	– Međunarodna agencija za istraživanje raka
IQR	– interkvartilni raspon
KBC	– Klinički bolnički centar
KW	– Kruskal–Wallisov test
MID	– minimalno važna razlika (<i>engl.</i> minimal important difference)
OECD	– Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj
PRO	– ishod koji prijavljuje bolesnik (<i>engl.</i> patient-reported outcome)
QALY	– godina života prilagođena kvaliteti
QLQ-BR23	– EORTC upitnik za rak dojke
QLQ-C30	– EORTC temeljni upitnik kvalitete života
SD	– standardna devijacija
SNP	– spremnost na plaćanje
SZO	– Svjetska zdravstvena organizacija
TNM	– klasifikacija proširenosti tumora (<i>engl.</i> Tumour, Node, Metastasis)
WPAI:GH	– Upitnik o narušenosti radne produktivnosti i aktivnosti: opće zdravlje (<i>engl.</i> Work Productivity and Activity Impairment: General Health)

1. UVOD

1.1 Epidemiologija raka dojke

1.1.1 Globalno opterećenje bolešću

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest žena u svijetu. Prema procjenama Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) za 2022. godinu, u svijetu je dijagnosticirano oko 2,3 milijuna novih slučajeva raka dojke, što čini četvrtinu svih novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti u žena. Od raka dojke umrlo je približno 670 000 žena, odnosno 16 % svih smrtnih ishoda od raka u ženskoj populaciji (1). Promatrano u oba spola, rak dojke bio je 2022. godine drugo najčešće sjelo raka te je činio 11,6 % svih novih slučajeva (2).

Rasprostranjenost bolesti gotovo je univerzalna. Opsežna analiza svjetskoga opterećenja rakom dojke, koja je obuhvatila procjene za 185 zemalja, kao i trendove incidencije u 50 te trendove smrtnosti u 46 zemalja s kvalitetnim registracijskim podacima, pokazala je da je rak dojke prvo ili drugo najčešće sjelo raka u žena u 183 zemlje, dok je u njih 169 jedan od dvaju vodećih uzroka smrti od raka (1). Procjenjuje se da će jedna od dvadeset žena tijekom života oboljeti od raka dojke, a jedna od sedamdeset od te bolesti i umrijeti (1).

Iako je incidencija najveća u zemljama visokog indeksa ljudskog razvoja (*engl. Human Development Index*, HDI), omjer smrtnosti i incidencije nepovoljniji je u zemljama nižeg HDI-ja, u kojima su rano otkrivanje i pristup suvremenom liječenju ograničeni (1, 2). Trendovi u tom pogledu nisu ohrabrujući: stope incidencije rasle su za 1–5 % godišnje u polovici zemalja s kvalitetnim registracijskim podacima, dok je smanjenje smrtnosti zabilježeno u 29 zemalja vrlo visokog HDI-ja (1, 2). Cilj Globalne inicijative Svjetske zdravstvene organizacije za rak dojke, smanjenje smrtnosti za najmanje 2,5 % godišnje, dosad ispunjava tek sedam zemalja (1). Ako se postojeći trendovi nastave, do 2050. godine očekuje se 3,2 milijuna novih slučajeva i 1,1 milijun smrtnih ishoda godišnje, što odgovara porastu od 38 %, odnosno 68 % u odnosu na 2022. godinu, pri čemu bi taj porast nerazmjerno pogodio zemlje nižeg HDI-ja (1).

U europskim okvirima rak dojke vodeće je sjelo raka u žena. Prema podacima Europskoga informacijskog sustava o raku (ECIS), u 27 država članica Europske unije 2022. godine dijagnosticirano je približno 375 000 slučajeva raka dojke, a od raka dojke umrlo je oko 96 000 žena (3). Unatoč razmjerno povoljnom preživljenju u odnosu na druga sjela, rak dojke i dalje predstavlja jedan od najvećih pojedinačnih javnozdravstvenih izazova u Europi,

kako zbog broja oboljelih tako i zbog ukupnog opterećenja zdravstvenih sustava (4). Osnovni epidemiološki pokazatelji na svjetskoj, europskoj i hrvatskoj razini prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Osnovni epidemiološki pokazatelji raka dojke u žena

Pokazatelj	Svijet	Europska unija (EU-27)	Hrvatska
Novi slučajevi godišnje	2 300 000 (2022.) (1)	≈375 000 (2022.) (3)	3293 (2023.) (5)
Udio u svim novim sijelima raka u žena	25 % (1)	29,4 % (3)	26,4 % (5)
Smrtni ishodi godišnje	670 000 (2022.) (1)	≈96 000 (2022.) (3)	697 (2024.) (5)
Udio u smrtnim ishodima od raka u žena	16 % (1)	16,7 % (3)	12,5 % (5)
Kumulativni rizik oboljenja do 74. godine	1 od 20 žena (1)	1 od 11 žena (3)	1 od 11 žena; 8,8 % (5)
Projekcija za 2050.	3 200 000 novih slučajeva; 1 100 000 smrtnih ishoda (1)	—	—

Napomena: Podaci se odnose na različite godine ovisno o dostupnosti izvora, što je navedeno uz svaku vrijednost. Kumulativni rizik za Europsku uniju i Hrvatsku odnosi se na dob do 74 godine, dok se svjetska procjena odnosi na cijeli životni vijek, pa te vrijednosti nisu izravno usporedive. Crtica označuje da pokazatelj nije dostupan u navedenom izvoru.

IZVOR: Svijet (1), EU (2), Hrvatska (3)

1.1.2 Rak dojke u Hrvatskoj

Rak dojke najčešće je sijelo raka u žena u Republici Hrvatskoj. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2023. godini dijagnosticirana su 3293 nova slučaja, što je činilo 26,4 % svih novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti u žena te je rak dojke svrstalo na prvo mjesto po učestalosti (5). Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze iznosio je 64 godine, gruba stopa incidencije 165,5 na 100 000 žena, a dobno standardizirana stopa 142,7 na 100 000. Kumulativni rizik obolijevanja do 74. godine života iznosio je 8,8 %, što odgovara približno jednoj od jedanaest žena (5).

Incidencija raka dojke u Hrvatskoj raste. U posljednjih deset godina dobno standardizirana stopa incidencije povećavala se za 1,5 % godišnje, dok je gruba stopa incidencije rasla za 2,3 % godišnje (5). Porast incidencije multifaktorski je uvjetovan: uz starenje stanovništva i promjene u prevalenciji rizičnih čimbenika, važnu ulogu ima i uvođenje organiziranoga probira, kojim se dio tumora otkriva ranije nego što bi se klinički očitovali (5, 6). Uzlazni trend nije nov: analiza razdoblja od 1988. do 2008. godine pokazala

je procijenjenu godišnju promjenu incidencije od 2,6 %, uz istodobno stabilnu stopu smrtnosti (7). Za razliku od incidencije, trend smrtnosti u međuvremenu se znatno promijenio te se posljednjih godina bilježi njezin izražen pad.

Dobno standardizirana stopa mortaliteta od raka dojke u posljednjih se deset godina smanjivala za 4,2 % godišnje, što predstavlja jedan od najizraženijih padova zabilježenih među svim sijelima raka u Hrvatskoj (5). U 2024. godini od raka dojke umrlo je 697 žena, što čini 12,5 % svih smrtnih ishoda od zloćudnih bolesti u ženskoj populaciji (5).

Iako se zemlje srednje i istočne Europe često povezuju s nepovoljnijim ishodima liječenja raka, pokazatelji preživljenja raka dojke u Hrvatskoj povoljni su i nastavljaju se poboljšavati.

Petogodišnje čisto preživljenje za rak dojke u bolesnica dijagnosticiranih u razdoblju od 2019. do 2023. godine iznosilo je 87,2 %, u odnosu na 84,5 % za razdoblje od 2014. do 2018. godine (5). Pri usporedbi s objavljenim vrijednostima iz drugih zemalja potreban je oprez jer te procjene nisu dobno standardizirane prema međunarodnim standardima preživljenja od raka te stoga nisu izravno usporedive s rezultatima međunarodnih istraživanja (5).

Rast incidencije uz istodobni pad smrtnosti izravno utječe na broj žena koje žive s bolešću. Rak dojke sijelo je raka s najvišom ukupnom prevalencijom u Hrvatskoj: na dan 31. prosinca 2023. godine s dijagnozom raka dojke živjelo je 38 743 žena (5). Time se težište kliničkog i javnozdravstvenog interesa sve više usmjerava s preživljenja kao ishoda na samu kvalitetu preživljenja, odnosno, na način na koji žene žive s posljedicama bolesti i njezina liječenja.

Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke pokrenut je u listopadu 2006. godine kao program mamografskog probira žena u dobi od 50 do 69 godina, s provođenjem probira u dvogodišnjim intervalima. U prva četiri ciklusa, provedena između 2006. i 2016. godine, obavljeno je oko 150 000 mamografskih pregleda godišnje, uz odaziv koji se kretao između 55 % i 63 %, dakle ispod razine od 70 % preporučene europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira. Tijekom tog razdoblja otkrivena su 5583 karcinoma dojke, odnosno 4,8 na 1000 obavljenih mamografija (6). Analiza stadija u trenutku postavljanja dijagnoze pokazala je porast udjela lokaliziranih tumora i smanjenje udjela tumora s regionalnim širenjem kroz uzastopne cikluse, što upućuje na postupni pomak prema otkrivanju bolesti u ranijim stadijima (6).

Unatoč navedenim pozitivnim pokazateljima, prostor za daljnje unaprjeđenje postoji. Odaziv na Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke tijekom prva četiri ciklusa kretao

se između 55 % i 63 %, dakle ispod razine od najmanje 70 % koju preporučuju europske smjernice za osiguranje kvalitete probira, a koja je preduvjet za mjerljivo smanjenje smrtnosti na populacijskoj razini (6). Podatak o stadiju bolesti pri dijagnozi u registru je nerijetko nepotpun, što nije posljedica nepoznatoga stadija u kliničkoj obradi, nego manjkavog ispunjavanja prijavnica o novootkrivenoj zloćudnoj bolesti; time se ograničava mogućnost praćenja učinaka probira i planiranja skrbi (5). Uz veći odaziv na probir, daljnja unaprjeđenja obuhvaćaju pravodobnu dostupnost suvremenih lijekova, dosljedno multidisciplinarno donošenje odluka o liječenju te ujednačenu organizaciju onkološke skrbi na cijelom području zemlje (8).

1.1.3 Rak dojke u žena radne dobi

Iako incidencija raka dojke raste s dobi, znatan udio slučajeva dijagnosticira se u razdoblju najveće radne i obiteljske aktivnosti žena. Analiza dobne raspodjele novodijagnosticiranih slučajeva u Hrvatskoj u 2023. godini pokazuje da je 1666 od ukupno 3293 slučaja, odnosno 50,6 %, dijagnosticirano u žena u dobi do 64 godine, dok je 17,4 % slučajeva dijagnosticirano u žena mlađih od 50 godina (5). Drugim riječima, približno polovica svih novih slučajeva raka dojke u Hrvatskoj dijagnosticira se kod žena radne dobi. Rak dojke pritom je najčešće sijelo raka u žena u dobi od 40 do 64 godine, u kojih čini gotovo trećinu svih dijagnoza, te drugo najčešće sijelo raka u dobnoj skupini od 15 do 39 godina (5). U hrvatskom kontekstu, analiza trendova među ženama reproduktivne dobi (15–49 godina) u razdoblju od 2001. do 2022. godine potvrdila je porast incidencije raka dojke u toj populaciji te ukazala na regionalne razlike povezane sa socioekonomskim pokazateljima (9).

Rak dojke u žena radne dobi klinički se i psihosocijalno razlikuje od bolesti u starijih žena. Bolesnice mlađe dobi češće imaju biološki agresivnije tumore i podvrgavaju se intenzivnijem liječenju, a istodobno se suočavaju s posljedicama koje starije bolesnice u pravilu ne doživljavaju u istoj mjeri: prekidom radnog odnosa ili karijere, gubitkom prihoda kućanstva, promjenom obiteljskih uloga, pitanjima plodnosti i prijevremenom menopauzom izazvanom liječenjem (10, 11). Zbog toga se u toj skupini teret bolesti ne iscrpljuje u kliničkim ishodima, nego se proteže na radnu sposobnost, socijalnu participaciju i ekonomsku sigurnost kućanstva (11, 12).

Upravo ta obilježja čine žene radne dobi populacijom u kojoj su mjerenje kvalitete života povezane sa zdravljem i procjena neizravnog društvenog tereta bolesti od osobite kliničke i javnozdravstvene važnosti. Istodobno, o toj populaciji u hrvatskom i širem srednjoeuropskom kontekstu postoji najmanje sustavno prikupljenih podataka (4, 13).

1.2 Dijagnostika, liječenje i posljedice liječenja raka dojke

1.2.1 Dijagnostika i procjena proširenosti bolesti

Dijagnostička obrada raka dojke temelji se na trostrukoj procjeni koja obuhvaća klinički pregled, slikovnu dijagnostiku i patohistološku potvrdu. Slikovna obrada uključuje mamografiju i ultrazvuk dojke i pazušne jame, dok se magnetska rezonancija primjenjuje u odabranim indikacijama, primjerice pri lobularnoj histologiji, neskladu između nalaza pojedinih metoda, procjeni odgovora na primarno sustavno liječenje ili u nositeljica patogenih varijanti gena povezanih s visokim rizikom od razvoja raka dojke (14).

Konačna dijagnoza postavlja se biopsijom širokom iglom (*engl.* core biopsy), pri čemu se, uz histološki tip i stupanj diferencijacije tumora, obvezno određuju status estrogenskih i progesteronskih receptora, status receptora za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) te proliferacijski indeks Ki-67 (14). Ti nalazi ne služe samo prognostičkoj procjeni, nego izravno određuju odabir sustavnog liječenja, koje je povezano s različitim profilom i trajanjem nuspojava kojima će bolesnica biti izložena, stoga su navedena obilježja tumora važna i za razumijevanje mogućih učinaka liječenja na kvalitetu života bolesnica.

Proširenost bolesti izražava se TNM (*engl.* Tumour, Node, Metastasis) sustavom, koji obuhvaća veličinu primarnog tumora, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova i prisutnost udaljenih presadnica. Sustavna dijagnostička obrada radi otkrivanja udaljenih presadnica ne preporučuje se rutinski svim bolesnicama, nego bolesnicama sa stadijem IIB i višim, osobito u slučaju opsežnije zahvaćenosti limfnih čvorova, bolesnicama s visokim rizikom od povrata bolesti te simptomatskim bolesnicama (14).

1.2.2 Biološki podtipovi i njihova terapijska implikacija

Rak dojke nije jedinstvena bolest, nego skupina bioloških entiteta različite prognoze i osjetljivosti na liječenje. U kliničkoj se praksi razlikuju hormonski ovisni tumori bez prekomjerne izraženosti HER2 (HER2-negativni), koji čine približno 70 % svih slučajeva, tumori s prekomjernom izraženošću HER2 (HER2-pozitivni tumori, neovisno o statusu hormonskih receptora), koji čine 15 % do 20 %, te trostruko negativni tumori, koji čine približno 15 % slučajeva (14). Ova se podjela temelji na imunohistokemijskim surogatnim biljezima, a u slučajevima nejasne indikacije za adjuvantnu kemoterapiju u bolesnica s hormonski ovisnim, HER2-negativnim tumorima procjena se može dopuniti multigenskim testovima (14).

Posljednjih je godina uvedena i kategorija tumora s niskom izraženošću HER2 (*engl. HER2-low*), definirana imunohistokemijskim nalazom 1+ ili 2+ uz negativan nalaz *in situ* hibridizacije. Riječ je o skupini koja obuhvaća približno 60 % tumora dosad klasificiranih kao HER2-negativni, a koja je izdvajanjem postala terapijski relevantna nakon što je pokazano da takvi tumori odgovaraju na konjugat protutijela i lijeka trastuzumab derukstekan (15). Time se broj bolesnica u kojih je moguća ciljana terapija znatno proširio, ali se istodobno proširio i krug izloženih specifičnim toksičnostima tih lijekova.

Za temu ovoga rada važno je da podtip bolesti određuje ne samo prognozu, nego i profil terapijskoga opterećenja. Budući da je hormonski ovisna bolest daleko najčešća, endokrino liječenje indicirano je u približno sedam od deset bolesnica i, uz trajanje od pet do deset godina, predstavlja najrašireniji oblik dugotrajnoga onkološkog liječenja u ovoj populaciji. Ono je često praćeno menopauzalnim i mišićno-koštanim tegobama, a u bolesnica visokoga rizika dodaje mu se i dvije do tri godine liječenja inhibitorom ciklin-ovisnih kinaza 4 i 6. HER2-pozitivna i trostruko negativna bolest u pravilu podrazumijevaju kemoterapiju s izraženijim, značajnijim i akutnijim, ali vremenski ograničenijim nuspojavama, uz sve češću primjenu imunoterapije i konjugata protutijela i lijeka. Riječ je, dakle, o različitim vremenskim obrascima terapijskog opterećenja koje presječno mjerenje kvalitete života zahvaća u različitim fazama.

1.2.3 Kirurško liječenje

Kirurško liječenje ranog raka dojke najčešće obuhvaća poštenu operaciju dojke uz naknadno zračenje ili mastektomiju, uz mogućnost neposredne ili odgođene rekonstrukcije dojke. Pošten kirurški pristup predstavlja standard liječenja kada je onkološki prihvatljiv, a odluka o vrsti kirurškog zahvata donosi se u okviru multidisciplinarnoga tima uz aktivno sudjelovanje bolesnice (14).

Kirurško zbrinjavanje pazuha u bolesnica bez klinički sumnjivih limfnih čvorova temelji se na biopsiji sentinel čvora, odnosno limfnog čvora čuvara, čime je potreba za rutinskom disekcijom pazuha znatno smanjena. Ta promjena ima izravne posljedice za kvalitetu života: udružena analiza 72 istraživanja pokazala je da se limfedem ruke razvija u približno 16,6 % bolesnica (95 % CI 13,6 – 20,2), odnosno u 21,4 % kada se analiza ograniči na prospektivne kohorte, pri čemu je njegova učestalost gotovo četverostruko veća nakon disekcije pazuha (19,9 %) nego nakon biopsije sentinel čvora (5,6 %). Učestalost limfedema povećava se tijekom prve dvije godine nakon operacije, a najsnažniji čimbenici rizika uključuju opseg kirurškoga zahvata i prekomjernu tjelesnu masu (16).

1.2.4 Radioterapija

Poslijeoperacijsko zračenje sastavni je dio poštenoga liječenja, a primjenjuje se i nakon mastektomije u bolesnica s višim rizikom lokoregionalnoga povrata. U odabranih bolesnica niskoga rizika djelomično zračenje dojke daje ishode usporedive sa zračenjem cijele dojke, uz manje terapijsko opterećenje (14).

Trajanje zračenja znatno se skratilo. Randomizirano ispitivanje FAST-Forward pokazalo je da je režim od 26 Gy u pet frakcija tijekom jednoga tjedna neinferioran standardnom režimu od 40 Gy u petnaest frakcija tijekom tri tjedna, kako u pogledu lokalne kontrole bolesti tako i u pogledu kasnih učinaka na zdravo tkivo praćenih do pet godina (17). Za bolesnice radne dobi to nije samo tehnički napredak: skraćanje s tri tjedna na jedan izravno smanjuje broj dolazaka u bolnicu i trajanje izbjivanja s posla.

Akutne nuspojave zračenja obuhvaćaju radiodermatitis, edem i osjetljivost dojke te umor, i u pravilu se povlače unutar nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Kasne posljedice uključuju fibrozu i promjenu izgleda ozračene dojke, doprinos nastanku limfedema pri zračenju regionalnih limfnih područja te kardiotoksičnost. Populacijska studija pokazala je da rizik od ishemijske bolesti srca raste linearno s prosječnom dozom na srce, i to za približno 7,4 % po svakom greju, bez praga ispod kojega učinka nema, pri čemu se povišeni rizik javlja već unutar prvih pet godina nakon zračenja i zadržava se najmanje dvadeset godina (18). Ta je spoznaja izravno oblikovala suvremene tehnike poštede srca, poput zračenja u dubokom udisaju.

1.2.5 Endokrino liječenje

Endokrino liječenje temelj je zbrinjavanja hormonski ovisne bolesti. Udružena analiza pojedinačnih podataka bolesnica iz randomiziranih ispitivanja pokazala je da petogodišnja primjena inhibitora aromataze u postmenopauzalnih žena smanjuje stopu povrata bolesti za približno 30 % u odnosu na tamoksifen tijekom razdoblja u kojem se liječenja razlikuju, te desetogodišnju smrtnost od raka dojke za približno 15 % (19). U premenopauzalnih žena, koje primaju supresiju funkcije jajnika, inhibitori aromataze također smanjuju rizik od povrata bolesti u usporedbi s tamoksifenom (RR 0,79; 95 % CI 0,69 – 0,90), premda razlika u smrtnosti dosad nije potvrđena (20).

Podatke o učinkovitosti endokrinog liječenja potrebno je razmatrati usporedno s podacima o njegovoj podnošljivosti. Endokrino liječenje traje pet do deset godina te se velikim dijelom preklapa s razdobljem u kojem se od bolesnice očekuje povratak

uobičajenom radnom i obiteljskom funkcioniranju. Artralgija povezana s inhibitorima aromataze javlja se u znatnog udjela bolesnica i vodeći je razlog prekida liječenja, a mrežna meta-analiza pokazala je da učinkovitost dostupnih intervencija za njezino ublažavanje ostaje ograničena (21).

Uz artralgiju, endokrino liječenje nosi i druge tegobe koje traju godinama: valunge i noćno znojenje, vaginalnu suhoću i dispareuniju, smanjenje mineralne gustoće kosti s posljedičnim rizikom od prijeloma pri primjeni inhibitora aromataze, te rizik od tromboembolije i endometrijskih promjena pri primjeni tamoksifena. U premenopauzalnih žena supresija funkcije jajnika izaziva prijevremenu menopauzu sa svim pripadajućim posljedicama, uključujući gubitak plodnosti (14).

1.2.6 Inhibitori ciklin-ovisnih kinaza 4 i 6

Uvođenje inhibitora ciklin-ovisnih kinaza 4 i 6 (CDK4/6) jedna je od najvažnijih promjena u liječenju hormonski ovisnog raka dojke u posljednjem desetljeću najprije u metastatskom, a potom i u adjuvantnom okruženju.

U adjuvantnom okruženju ispitivanje monarchE pokazalo je da dodavanje abemacicliba endokrinom liječenju tijekom dvije godine u bolesnica s hormonski ovisnim, HER2-negativnim rakom dojke s zahvaćenim limfnim čvorovima i visokim rizikom od povrata bolesti produljuje preživljenje bez invazivne bolesti (22). Uz medijan praćenja od 54 mjeseca zabilježena je trajna korist, uz petogodišnju stopu preživljenja bez invazivne bolesti od 83,6 % naspram 76,0 % (omjer hazarda 0,680) (23). Ispitivanje NATALEE proširilo je pristup na širu populaciju bolesnica sa stadijem II ili III, uključujući dio bolesnica bez zahvaćenih limfnih čvorova, pokazavši da trogodišnja primjena ribocikliba uz nesteroidni inhibitor aromataze smanjuje rizik od događaja za približno 25 % (omjer hazarda 0,749; 95 % CI 0,628 – 0,892) (24, 25).

Za temu ovoga rada bitno je da se time uvodi dodatno terapijsko opterećenje u razdoblju u kojem je bolesnica klinički bez bolesti i u kojem se od nje očekuje povratak uobičajenom funkcioniranju. Najčešće nuspojave uključuju neutropeniju, koja se u ispitivanju NATALEE javila u 62,5 % bolesnica, zatim proljev, koji je osobito karakterističan za abemaciclib, te umor i povišene jetrene transaminaze (23–25). Ribociklib zahtijeva praćenje QTc-intervala, a za sve lijekove te skupine opisana je i intersticijska bolest pluća (23–25). Riječ je o toksičnostima koje su u pravilu podnošljive i reverzibilne, ali koje traju dvije do tri godine i zahtijevaju redovite kontrole, prilagodbe doze i laboratorijsko praćenje, što izravno utječe na svakodnevno i radno funkcioniranje (23–25).

1.2.7 Kemoterapija

Kemoterapija se primjenjuje u metastatskom okruženju te adjuvantno ili neoadjuvantno, ovisno o biološkom podtipu i proširenosti bolesti. Neoadjuvantno liječenje može omogućiti smanjenje opsega kirurškog zahvata i procjenu odgovora tumora in vivo. Udružena analiza pokazala je povezanost potpunog patološkog odgovora s povoljnijim dugoročnim ishodom, osobito u biološki agresivnijim podtipovima raka dojke (26).

Akutne nuspojave kemoterapije obuhvaćaju mijelosupresiju s rizikom od febrilne neutropenije, mučninu i povraćanje, mukozitis, alopeciju i izražen umor. Te su nuspojave vremenski ograničene, ali su tijekom nekoliko mjeseci primjene glavni razlog privremene nesposobnosti za rad (14).

Kasne posljedice su drugačije naravi. Antraciklini nose rizik od kardiotsičnosti koja se može očitovati godinama nakon liječenja; taksani i platinski spojevi uzrokuju perifernu neuropatiju koja je često dugotrajna; opisane su i kognitivne poteškoće te, iznimno rijetko, sekundarne hematološke zloćudne bolesti. Posebno mjesto zauzima gonadotoksičnost: kemoterapija u premenopauzalnih žena može uzrokovati prijevremenu ovarijsku insuficijenciju i trajni gubitak plodnosti, što je u populaciji radne dobi jedna od klinički i psihosocijalno najtežih posljedica liječenja te zahtijeva pravodobno savjetovanje o očuvanju plodnosti prije početka liječenja (10,14).

1.2.8 Liječenje usmjereno prema HER2 i konjugati protutijela i lijeka

U HER2-pozitivnoj bolesti dvojna blokada HER2 receptora trastuzumabom i pertuzumabom povećava stopu potpunoga patološkog odgovora u odnosu na sam trastuzumab (27). U bolesnica u kojih nakon neoadjuvantnog liječenja zaostane invazivna bolest, prelazak na konjugat trastuzumab emtanzin smanjuje rizik od povrata bolesti ili smrti za približno polovicu u odnosu na nastavak liječenja trastuzumabom (28).

Posebnu skupinu čine noviji konjugati protutijela i lijeka. Trastuzumab derukstekan pokazao je učinkovitost i u tumorima s niskom izraženošću HER2, produljivši preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje u odnosu na kemoterapiju po izboru liječnika (15). Sacituzumab govitekan, konjugat usmjeren prema Trop-2, pokazao je istu prednost u metastatskom trostruko negativnom raku dojke (29).

Profil nuspojava tih lijekova zahtijeva posebnu pozornost. Klasično liječenje usmjereno prema HER2 nosi rizik od pada istisne frakcije lijeve klijetke, zbog čega je potrebno redovito kardiološko praćenje. Trastuzumab derukstekan povezan je s

intersticijskom bolešću pluća, koja je u ispitivanju DESTINY-Breast04 zabilježena u 12,1 % bolesnica, a u 0,8 % je imala smrtni ishod; zbog toga je nužno aktivno praćenje respiratornih simptoma (15). Sacituzumab govitekan najčešće uzrokuje neutropeniju i proljev (29). Zajedničko im je i to da uzrokuju alopeciju i umor, uz razmjerno dugo trajanje liječenja u metastatskom okruženju.

Podaci o ishodima koje prijavljuju bolesnice pokazuju da se pri primjeni trastuzumab derukstekana kvaliteta života održava usporedivo s kemoterapijom po izboru liječnika, uz odgodu vremena do pogoršanja simptoma (30). Takvi su podaci osobito vrijedni jer omogućuju procjenu ravnoteže između produljenja preživljenja i terapijskog opterećenja.

1.2.9 Imunoterapija

U ranom trostruko negativnom raku dojke visokog rizika neoadjuvantna primjena pembrolizumaba uz kemoterapiju, uz nastavak adjuvantne primjene nakon operacije, produljuje preživljenje bez događaja u odnosu na samu kemoterapiju (31). Konačna analiza ukupnog preživljenja, uz medijan praćenja od 75 mjeseci, potvrdila je i korist u preživljenju: petogodišnja stopa iznosila je 86,6 % naspram 81,7 % (omjer hazarda 0,66) (32).

Imunosno posredovane nuspojave razlikuju se po naravi od klasičnih toksičnosti. Najčešće zahvaćaju štitnjaču, uz razvoj hipotireoze ili tireotoksikoze, a mogu obuhvatiti i kolitis, pneumonitis, hepatitis, kožne reakcije te insuficijenciju nadbubrežne žlijezde ili hipofize. Za kvalitetu života posebno je važno da su endokrinopatije često trajne i zahtijevaju doživotnu nadomjesnu terapiju, čime nuspojava liječenja postaje kronično stanje i u bolesnica koje su izliječene od raka dojke (31,32).

1.2.10 Ostalo ciljano liječenje

U nositeljica patogenih varijanti gena BRCA1 ili BRCA2 s ranim rakom dojke visokog rizika jednogodišnja adjuvantna primjena inhibitora poli(ADP-riboza)-polimeraze olapariba produljuje preživljenje bez invazivne bolesti u odnosu na placebo (33). Najčešće nuspojave uključuju anemiju, mučninu i umor.

U metastatskom okruženju terapijske mogućnosti dodatno se šire lijekovima usmjerenima prema signalnom putu fosfatidilinozitol-3-kinaze i proteinske kinaze B te oralnim selektivnim razgrađivačima estrogenskih receptora, čiji odabir ovisi o rezultatima molekularne dijagnostike (34).

1.2.11 Metastatska bolest

Metastatski rak dojke ostaje neizlječiva bolest u kojoj su ciljevi liječenja produljenje preživljenja, kontrola simptoma i očuvanje kvalitete života. Odabir liječenja temelji se na biološkom podtipu, prethodno primijenjenim linijama liječenja, opsegu bolesti i preferencijama bolesnice, uz sve važniju ulogu molekularne dijagnostike u odabiru ciljanog liječenja (34).

Kvaliteta života u ovoj je skupini bolesnica istodobno bitan ishod liječenja i kriterij pri donošenju terapijskih odluka. Bolesnice s metastatskom bolešću prijavljuju veći simptomatski teret i lošije funkcioniranje nego bolesnice s ranom bolešću (35), a razlike su zabilježene i u nedavnim istraživanjima iz regije srednje i jugoistočne Europe (36). Budući da se u ambulantnim onkološkim kohortama metastatska bolest pojavljuje kao klinički jasno odijeljena podskupina, usporedba prema stadiju bolesti nužna je sastavnica svakog istraživanja kvalitete života u ovoj populaciji.

1.2.12 Kasne posljedice liječenja

Napredak u liječenju doveo je do toga da sve veći broj žena živi dugo nakon završetka primarnog liječenja, ali s posljedicama koje se ne razrješuju završetkom terapije. Pregledni radovi o preživljenju nakon raka dojke opisuju širok spektar kasnih posljedica bolesti i ordinirane onkološke terapije koje obuhvaćaju tjelesne, psihičke i socijalne domene (10).

Za razumijevanje profila oštećenja koji se mjeri generičkim i bolest-specifičnim instrumentima osobito su relevantne sljedeće skupine posljedica:

Kronična bol. Postmastektomijski bolni sindrom neuropatska je bol u području prsnoga koša, pazuha ili nadlaktice koja perzistira nakon kirurškoga liječenja i povezana je sa smanjenom funkcionalnošću i lošijom kvalitetom života (37).

Periferna neuropatija. Kemoterapijom izazvana periferna neuropatija česta je posljedica liječenja taksanima i platinskim spojevima, često je dugotrajna, a mogućnosti njezine prevencije i liječenja ostaju ograničene (38).

Mišićno-koštane tegobe. Artralgija povezana s inhibitorima aromataze već je opisana u prethodnom potpoglavlju; njezin značaj proizlazi iz trajanja izloženosti i utjecaja na svakodnevnu pokretljivost i funkcioniranje (21).

Limfedem i simptomi ruke. Uz limfedem u užem smislu, bolesnice često prijavljuju bol, oteklinu i ograničenje pokretljivosti ramena, čime se ograničava obavljanje kućanskih i radnih zadaća (16).

Poremećaji spolnoga zdravlja i tjelesne slike. Promjena tjelesnog izgleda nakon operacije, gubitak kose te liječenjem izazvana menopauza pridonose smanjenom spolnom interesu, aktivnosti i zadovoljstvu, a te tegobe perzistiraju godinama nakon dijagnoze (39, 40).

Strah od povrata bolesti. Strah od povrata bolesti jedna je od najčešće prijavljivanih nezadovoljenih potreba u dugoročnom preživljenju te je povezan s lošijom kvalitetom života i nakon osam godina od postavljanja dijagnoze (41).

Suvremeni terapijski pristupi tome dodaju i nove, dosad manje poznate kasne posljedice: trajne endokrinopatije nakon imunoterapije, kardiološko praćenje nakon liječenja usmjerenoga prema HER2 te produljeno razdoblje toksičnosti niskoga stupnja tijekom višegodišnje primjene inhibitora CDK4/6 (10).

Upravo zbog te raznolikosti kasnih posljedica međunarodne stručne smjernice preporučuju strukturiranu skrb nakon završetka primarnog liječenja, koja obuhvaća sustavno prepoznavanje simptoma i psihičke uznemirenosti te usmjeravanje bolesnica u odgovarajuće suportivne, rehabilitacijske i psihosocijalne službe (42, 43). Time se težište skrbi postupno pomiče s preživljenja, kao temeljnoga ishoda, prema ishodima koje prijavljuju same bolesnice, među kojima posebno mjesto zauzima kvaliteta života povezana sa zdravljem.

1.3 Kvaliteta života povezana sa zdravljem

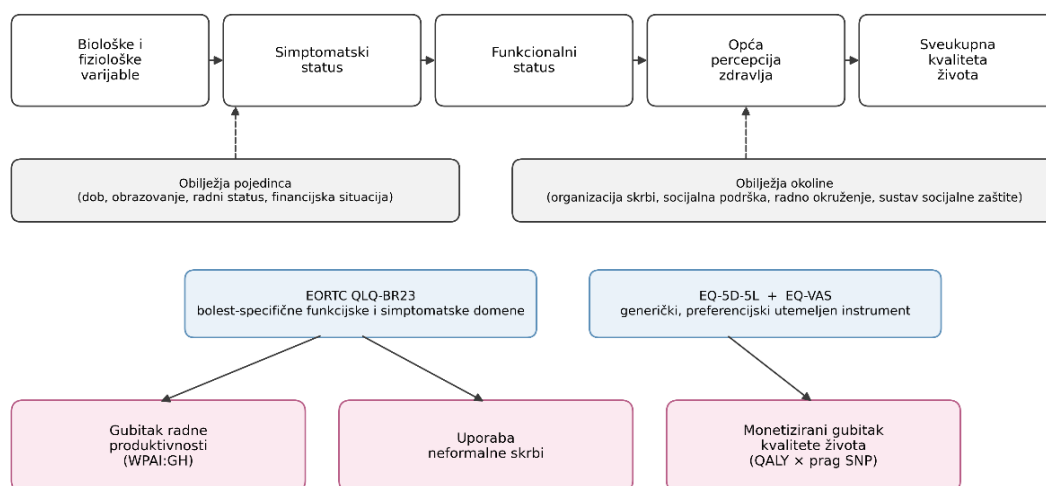
1.3.1 Pojam i konceptualni okvir

Kvaliteta života širok je pojam koji nadilazi zdravstveno stanje. Svjetska zdravstvena organizacija definira je kao percepciju pojedinca o vlastitom položaju u životu, u kontekstu kulture i vrijednosnog sustava u kojem živi te u odnosu na vlastite ciljeve, očekivanja, standarde i brige (44). Takva definicija obuhvaća i sastavnice koje nisu zdravstvene naravi, poput materijalne sigurnosti, okoline ili duhovnosti, pa je za potrebe kliničkih i zdravstveno-ekonomskih istraživanja uveden uži pojam kvalitete života povezane sa zdravljem (*engl. health-related quality of life, HRQoL*), koji obuhvaća one aspekte kvalitete života na koje izravno utječu bolest i njezino liječenje.

Teorijski okvir koji se najčešće rabi za razumijevanje odnosa između kliničkih varijabli i kvalitete života jest model Wilsona i Clearyja (45). Model obuhvaća pet hijerarhijski povezanih razina: biološke i fiziološke varijable, simptomatski status, funkcionalni status, opću percepciju zdravlja i sveukupnu kvalitetu života. Prijelaz između pojedinih razina podrazumijeva pomak s razine stanice i organa na razinu osobe, pri čemu

na odnose između pojedinih razina utječu i obilježja pojedinca i obilježja okoline (46). Konceptualni okvir ovog istraživanja, koji taj model povezuje s primijenjenim mjernim instrumentima i sastavnicama društvenoga tereta, prikazan je na Slici 1.

Taj teorijski okvir izravno je relevantan za ovo istraživanje jer omogućuje razumijevanje činjenice da se dvije bolesnice s istim stadijem bolesti i usporedivim liječenjem mogu znatno razlikovati prema prijavljenoj kvaliteti života te da kliničke varijable objašnjavaju samo dio varijabilnosti ishoda koje prijavljuju same bolesnice. Istodobno objašnjava zašto se mjerenje mora provoditi na više razina istodobno – simptomatskoj, funkcionalnoj i sveukupnoj – jer instrument koji zahvaća samo jednu razinu daje nepotpunu sliku.



Slika 1. Konceptualni okvir istraživanja: od kliničkih varijabli preko kvalitete života povezane sa zdravljem do društvenog tereta bolesti.

EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*; EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*; QALY, *quality-adjusted life year*; SNP, spremnost na plaćanje; WPAI:GH, *Work Productivity and Activity Impairment: General Health*
 IZVOR: vlastita izradba autora prema konceptualnom modelu Wilsona i Clearyja (45) i njegovoj revidiranoj inačici Ferrans i sur. (46)

1.3.2 Generički i bolest-specifični instrumenti

Instrumenti za mjerenje kvalitete života povezane sa zdravljem dijele se na generičke i bolest-specifične. Generički instrumenti primjenjivi su u različitim bolestima i u općoj populaciji, čime omogućuju usporedbu između dijagnostičkih skupina i usporedbu bolesnika s općom populacijom. Bolest-specifični instrumenti obuhvaćaju domene karakteristične za pojedinu bolest i u pravilu su osjetljiviji na kliničke promjene, ali ne dopuštaju usporedbu izvan te bolesti.

U onkologiji je najšire prihvaćen modularni pristup Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC): temeljni upitnik QLQ-C30 obuhvaća funkcijske i simptomatske ljestvice zajedničke svim onkološkim bolesnicima, a dopunjuje se modulima za pojedina sijela (47). Modul za rak dojke, QLQ-BR23, razvijen je i validiran u međunarodnom istraživanju u tri zemlje te obuhvaća funkcijske ljestvice tjelesne slike, spolnog funkcioniranja i perspektive budućnosti te simptomatske ljestvice nuspojava sustavnog liječenja, simptoma dojke i ruke te uznemirenosti zbog gubitka kose (48). Rezultati se linearno transformiraju na ljestvicu od 0 do 100 prema EORTC priručniku za bodovanje, pri čemu viši rezultat na funkcijskim ljestvicama označuje bolje funkcioniranje, a na simptomatskim ljestvicama veći simptomatski teret (49). Instrument je validiran u različitim kulturnim kontekstima (50). Novija inačica modula, QLQ-BR42, dostupna je odnedavno, no BR23 i dalje se razmjerno često primjenjuje, čime se osigurava usporedivost s ranijom literaturom (51).

Generički instrumenti u onkologiji su nešto slabije zastupljeni, iako su nužni kad je cilj kontekstualizirati nalaze u odnosu na opću populaciju ili ih upotrijebiti u zdravstveno-ekonomskoj analizi.

1.3.3 Preferencijski utemeljene mjere i indeks korisnosti

Posebnu skupinu generičkih instrumenata čine preferencijski utemeljene mjere, kojima se opis zdravstvenog stanja pretvara u jedinstvenu brojčanu vrijednost – indeks korisnosti. Vrijednost indeksa korisnosti tipično se kreće od 0 (stanje jednako smrti) do 1 (potpuno zdravlje), uz mogućnost negativnih vrijednosti za stanja koja se u populacijskim istraživanjima procjenjuju lošijima od smrti.

Najšire primjenjivan instrument te vrste jest EQ-5D. Petorazinska inačica, EQ-5D-5L, obuhvaća pet dimenzija zdravlja – pokretljivost, samozbrinjavanje, uobičajene aktivnosti, bol/neugodu i anksioznost/depresiju – s po pet razina odgovora, čime se opisuju

3125 mogućih zdravstvenih stanja (52). Upitnik uključuje i vizualno-analognu ljestvicu EQ-VAS od 0 do 100, kojom ispitanik ocjenjuje vlastito zdravstveno stanje na dan ispunjavanja (53). Usporedna obilježja dvaju instrumenata primijenjenih u ovome istraživanju prikazana su u Tablici 2.

Praktična vrijednost indeksa korisnosti proizlazi iz činjenice da predstavlja jednu od dviju sastavnica godine života ponderirane kvalitetom (*engl. quality-adjusted life year, QALY*), mjere koja povezuje duljinu i kvalitetu preživljenja i predstavlja standardni ishod u ekonomskim vrednovanjima zdravstvenih tehnologija (54). Time se gubitak kvalitete života može izraziti u istoj mjernoj jedinici kao i dobitak od intervencije, a uz primjenu praga spremnosti na plaćanje i monetizirati (55). Upravo ta osobina EQ-5D-5L instrumenta omogućuje integraciju procjene kvalitete života s procjenom društvenoga tereta bolesti, što je pristup primijenjen u ovome istraživanju.

Tablica 2. Usporedna obilježja instrumenata primijenjenih u istraživanju

Obilježje	EQ-5D-5L ^b	EORTC QLQ-BR23 ^a
Vrsta instrumenta	generički, preferencijski utemeljen	bolest-specifičan (modul za rak dojke)
Sadržaj	5 dimenzija s po 5 razina odgovora + EQ-VAS ^c	23 čestice, 4-stupanjska Likertova ljestvica
Domene	pokretljivost; samozbrinjavanje; uobičajene aktivnosti; bol/neugoda; anksioznost/depresija	funkcijske: tjelesna slika, spolno funkcioniranje i uživanje, perspektiva budućnosti; simptomatske: nuspojave sustavnog liječenja, simptomi dojke, simptomi ruke, uznemirenost zbog gubitka kose
Raspon rezultata	indeks korisnosti ($\leq 1,00$); EQ-VAS 0–100	0 – 100 po svakoj ljestvici
Smjer tumačenja	viši rezultat označuje bolje zdravlje	funkcijske: više je bolje; simptomatske: više označuje veći teret
Referentno razdoblje	današnji dan	prethodni tjedan (spolno funkcioniranje: prethodna 4 tjedna)
Usporedba s općom populacijom	da (uz populacijske norme)	ne
Izračun QALY-ja ^d	da (uz vrijednosni skup)	ne

^a EORTC QLQ-BR23, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23*

^b EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

^c EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

^d QALY, *quality-adjusted life year*

IZVOR: EQ-5D-5L (52, 53); EORTC QLQ-BR23 (47, 48)

1.3.4 Vrijednosni skupovi

Pretvorba opisa zdravstvenoga stanja u indeks korisnosti provodi se pomoću vrijednosnoga skupa (*engl. value set*), izvedenog iz istraživanja preferencija opće populacije pojedine zemlje. Vrijednosni skupovi razlikuju se među zemljama jer odražavaju razlike pri vrednovanju pojedinih zdravstvenih stanja, koje mogu biti uvjetovane kulturnim, društvenim i drugim kontekstualnim čimbenicima.

Za Hrvatsku vrijednosni skup EQ-5D-5L trenutno ne postoji. U takvim okolnostima primjenjuje se skup zemlje koja je populacijski, kulturno i socioekonomski najbliža. U ovome radu korišten je slovenski vrijednosni skup (56), izbor koji je metodološki opravdan zajedničkim povijesnim, jezičnim i zdravstveno-sustavnim kontekstom, ali koji ipak predstavlja ograničenje. Istraživanje provedeno na uzorku bolesnica s rakom dojke u kontinentalnoj Kini, u kojem su uspoređena četiri nacionalna vrijednosna skupa, pokazalo je da odabir skupa sustavno pomiče apsolutne vrijednosti indeksa korisnosti, dok su relativni odnosi među podskupinama razmjerno stabilni (57). Praktična implikacija je da su usporedbe unutar istog istraživanja pouzdanije od izravne usporedbe apsolutnih vrijednosti s istraživanjima u kojima su primijenjeni drugi vrijednosni skupovi, što je potrebno uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.

1.3.5 Populacijske norme kao referentni okvir

Vrijednost indeksa korisnosti sama po sebi teško je interpretabilna. Vrijednost indeksa u nekoj skupini bolesnica dobiva značenje tek u usporedbi s odgovarajućom referentnom vrijednošću u općoj populaciji. Populacijske norme stoga su nužan interpretacijski okvir, a njihova primjena omogućuje razlikovanje oštećenja koje je posljedica bolesti od pada kvalitete života koji bi se u istoj dobnoj skupini očekivao i bez bolesti.

Za Hrvatsku su referentne vrijednosti EQ-5D-5L prikupljene 2022. godine u reprezentativnom uzorku odraslih osoba metodom izravnoga intervjua, uz mogućnost dobne stratifikacije (58). Postojanje takvoga izvora bitno je jer omogućuje da se hrvatske bolesnice uspoređuju s hrvatskom, a ne stranom općom populacijom – što je u zemljama srednje i istočne Europe rijetkost. Usporediva istraživanja iz drugih europskih zemalja potvrđuju da se normativne vrijednosti razlikuju među zemljama i da se sustavno smanjuju s dobi, zbog čega dobno neprilagođena usporedba precjenjuje teret bolesti u starijih ispitanica (59).

Pri svakoj usporedbi bolesnica s populacijskim normama potrebno je uzeti u obzir i način prikupljanja podataka, jer se odgovori mogu razlikovati ovisno o načinu primjene upitnika, primjerice samostalnim ispunjavanjem ili izravnim intervjuom. Potencijalni utjecaj načina primjene upitnika na usporedivost rezultata razmatra se u poglavlju o ograničenjima istraživanja.

1.3.6 Minimalno važna razlika

Statistička značajnost razlike ne podrazumijeva nužno i njezinu kliničku važnost, osobito u istraživanjima s velikim uzorcima. Stoga se pri interpretaciji rezultata rabi minimalno važna razlika (*engl. minimal important difference, MID*) – najmanja promjena rezultata koja se smatra važnom iz perspektive bolesnika.

Za EQ-5D u onkološkim populacijama procjene MID-a kreću se oko 0,05 do 0,08 na ljestvici indeksa korisnosti (60, 61). Razlike koje premašuju taj prag smatraju se klinički važnima. Za instrumentom definirane procjene MID-a EQ-5D-5L indeksa dostupne su i novije vrijednosti izvedene iz obilježja samoga instrumenta (61). Minimalno važna razlika time služi kao kriterij pri prosudbi ima li utvrđeno smanjenje praktično značenje za bolesnicu, neovisno o veličini uzorka na kojem je dobiven.

1.3.7 Komplementarnost generičkih i specifičnih instrumenata

Istodobna primjena generičkog i bolest-specifičnog instrumenta nije redundantna, nego komplementarna. Longitudinalno istraživanje nizozemskih bolesnica s rakom dojke pokazalo je razlike u unutarnoj osjetljivosti EQ-5D-5L i EORTC QLQ-C30 na promjenu tijekom prve godine nakon operacije (62). Budući da EQ-5D-5L ne obuhvaća specifične domene poput tjelesne slike i spolnog funkcioniranja, za njihovu je procjenu potreban bolest-specifični modul kao što je QLQ-BR23 (48).

Drugim riječima, oslanjanje isključivo na generičku mjeru može dovesti do nedovoljnoga prepoznavanja promjena u funkcionalnim i psihosocijalnim domenama koje su osobito relevantne za bolesnice s rakom dojke.

Ta spoznaja oblikuje metodološki pristup istraživanju kvalitete života u ovoj populaciji: generički preferencijski utemeljen instrument omogućuje usporedbu s općom populacijom i zdravstveno-ekonomsku upotrebu nalaza, dok bolest-specifični modul zahvaća domene koje su za bolesnice s rakom dojke najspecifičnije. Obrazloženje

konkretnog odabira instrumenata i opsega mjerenja iznosi se u poglavlju Ispitanice, ustroj istraživanja i postupci.

1.3.8 Ishodi koje prijavljuje bolesnik u kliničkoj praksi

Mjerenje kvalitete života danas nije ograničeno samo na istraživački kontekst. Ishodi koje prijavljuje bolesnik (*engl. patient-reported outcomes*, PRO) sve se više integriraju u rutinsku onkološku skrb, a europske smjernice preporučuju njihovu sustavnu primjenu kroz kontinuum onkološkog liječenja (63). Randomizirana ispitivanja pokazala su da elektroničko praćenje simptoma tijekom kemoterapije može poboljšati tjelesno blagostanje i samoučinkovitost bolesnika bez povećanja opterećenja zdravstvenoga sustava (64) te smanjiti simptomatski teret uz poboljšanje kvalitete života (65).

Time podaci o kvaliteti života dobivaju dvostruku ulogu: predstavljaju ishod istraživanja, ali i alat koji se može primijeniti u kliničkoj skrbi. Utvrđivanje referentnih vrijednosti za pojedinu populaciju, što je jedan od ciljeva ovoga istraživanja, pruža osnovu za interpretaciju tih podataka u oba konteksta.

1.4 Kvaliteta života bolesnica s rakom dojke

1.4.1 Opseg i obrazac oštećenja

Rak dojke i njegovo liječenje smanjuju kvalitetu života u više domena istodobno, a oštećenje se ne razrješuje završetkom primarnog liječenja. Sustavni pregled i meta-analiza globalne kvalitete života u bolesnica s rakom dojke pokazali su da je oštećenje često prisutno u svim glavnim funkcijskim domenama te da se stupanj oštećenja razlikuje ovisno o stadiju bolesti, primijenjenom liječenju i vremenu proteklom od dijagnoze (66). Kvalitativna sinteza dodatno pokazuje da bolesnice narušenu kvalitetu života opisuju kao višedimenzionalno iskustvo koje obuhvaća tjelesne tegobe, gubitak uobičajenih uloga, neizvjesnost i promjenu doživljaja vlastitog tijela (67).

Nakon završetka liječenja teret bolesti ne nestaje, nego mijenja svoj obrazac. Prospektivno praćenje dugoročno preživjelih bolesnica pokazalo je perzistentna oštećenja tjelesnog i emocionalnog funkcioniranja i godinama nakon dijagnoze (68), a sustavni pregled potreba preživjelih pokazuje da znatan udio žena ima neriješene potrebe u područjima psihičke podrške, upravljanja simptomima i informiranja i to upravo u razdoblju kada aktivno liječenje prestaje, a redovito praćenje postaje rjeđe (69). Time se definira

populacija koja je klinički vidljiva, ali čije potrebe standardni onkološki nadzor ne zahvaća sustavno.

1.4.2 Preferencijski utemeljene vrijednosti

Za zdravstveno-ekonomsku primjenu i za usporedbu s općom populacijom presudne su preferencijski utemeljene vrijednosti. Sustavni pregled 79 istraživanja u kojima su prikazane vrijednosti indeksa korisnosti u raku dojke, od kojih je približno dvije trećine koristilo EQ-5D, pokazao je vrlo širok raspon objavljenih vrijednosti: od približno 0,58 do 0,99 u ranom stadiju bolesti te od 0,08 do 0,82 u uznapredovalom stadiju (70). Primjena kemoterapije, kombiniranoga kirurškog i radioterapijskog liječenja, uznapredovali stadij i povrat bolesti dosljedno su bili povezani s nižim vrijednostima indeksa korisnosti (70).

Tako širok raspon zahtijeva oprez pri interpretaciji. Njegova širina ne odražava samo stvarne razlike među populacijama, nego i metodološku heterogenost: različite inačice instrumenta, različite vrijednosne skupove, različite faze liječenja u kojima je mjerenje provedeno i različite načine prikupljanja podataka. Stoga je pri interpretaciji apsolutnih vrijednosti indeksa korisnosti osobito važna usporedba s odgovarajućim nacionalnim populacijskim normama, dok izravne usporedbe s vrijednostima iz istraživanja provedenih u drugim zemljama i u različitim metodološkim uvjetima zahtijevaju dodatan oprez. Populacijski referencirani pristup, u kojem se vrijednosti bolesnika uspoređuju s vrijednostima dobno usporedivih žena iz iste populacije, omogućuje metodološki najčvršću procjenu gubitka kvalitete života povezane s bolešću.

Meta-regresijska analiza vrijednosti indeksa korisnosti u starijih bolesnika s ranim rakom dojke pokazala je pad srednjih vrijednosti od približno 0,83 u stabilnoj bolesti prema 0,79 pri progresiji i 0,68 u uznapredovaloj bolesti, uz procijenjene dekreme od -0,052 za progresiju i -0,143 za uznapredovalu bolest (71).

1.4.3 Bolest-specifične domene

Istraživanja u kojima je primijenjen EORTC QLQ-BR23 dosljedno pokazuju da profil oštećenja nije ravnomjeran. Meta-analiza 23 presječna istraživanja s ukupno 3.839 bolesnika pokazala je da su među najizraženije narušenim domenama emocionalno funkcioniranje, umor te spolno funkcioniranje i uživanje, uz izraženu uznemirenost zbog gubitka kose (72). Usporedba kirurških pristupa pokazala je povoljnije rezultate u

domenama tjelesne slike i perspektive budućnosti u bolesnica liječenih poštedom operacijom dojke u odnosu na bolesnice liječene mastektomijom (73).

Značaj tih nalaza za ovo istraživanje dvojak je. Prvo, potvrđuju da su domene koje generički instrument ne obuhvaća – tjelesna slika, spolno funkcioniranje, perspektiva budućnosti – među domenama u kojima je narušenje kvalitete života osobito izraženo, čime opravdavaju istodobnu primjenu bolest-specifičnoga modula. Drugo, upućuju na to da su upravo te domene one u kojima bi organizirana suportivna skrb mogla donijeti najveću korist, a koje su u rutinskom onkološkom praćenju najrjeđe sustavno procjenjivane.

1.4.4 Odrednice kvalitete života

Odrednice kvalitete života u bolesnica s rakom dojke mogu se razvrstati u tri skupine.

Kliničke odrednice. Stadij bolesti najdosljednija je klinička odrednica; uznapredovala i metastatska bolest povezane su s nižim vrijednostima u gotovo svim istraživanjima (70). Vrsta i intenzitet liječenja djeluju kroz profil nuspojava opisan u poglavlju 1.2, pri čemu su opsežniji kirurški zahvati i primjena kemoterapije povezani s većim terapijskim te posljedično toksičnim opterećenjem.

Sociodemografske odrednice. Dob, stupanj obrazovanja, radni status i materijalne prilike kućanstva opetovano se pokazuju povezanim s prijavljenom kvalitetom života. Populacijsko istraživanje u Švedskoj, provedeno na uzorku od 1.086 žena identificiranih iz nacionalnoga registra, pokazalo je klinički značajno lošiju kvalitetu života u mlađih žena, pri čemu su bolovanje i nepovoljnija financijska situacija također bili povezani s nižom kvalitetom života te su djelomično objašnjavali opažene dobne razlike (74). Taj je nalaz metodološki važan jer upućuje na to da dob i radno-ekonomske okolnosti nisu neovisni čimbenici, nego se preklapaju.

Psihosocijalne odrednice. Socijalna podrška, mehanizmi suočavanja te simptomi anksioznosti i depresije snažno su povezani s prijavljenom kvalitetom života, ponekad jače nego same kliničke varijable (75). Strah od povrata bolesti, opisan u poglavlju 1.2.12, jedan je od perzistentnih psiholoških čimbenika povezanih s kvalitetom života i u razdoblju dugoročnog preživljenja.

1.4.5 Dob i relativni teret u žena radne dobi

Odnos između dobi i kvalitete života u ovoj je populaciji složen te se ne može svesti na jednostavnu povezanost, što je od osobite važnosti za ovo istraživanje.

Apsolutne vrijednosti kvalitete života u pravilu se smanjuju s dobi, no isti je obrazac prisutan i u općoj populaciji. Stoga ključno pitanje nije koja dobna skupina bolesnica ima niže vrijednosti, nego u kojoj je skupini odstupanje od odgovarajućih dobno usporedivih populacijskih vrijednosti izraženije. Prospektivno kontrolirano istraživanje u finskoj kohorti preživjelih pokazalo je strmiji pad kvalitete života, a sporiji oporavak u mlađih žena, uz statistički značajnu interakciju dobi i vremena, pri čemu su vrijednosti i deset godina nakon dijagnoze ostale niže od vrijednosti u dobno usporedivoj općoj populaciji (76). Sustavni pregled kvalitete života u mlađih preživjelih (dob do 50 godina) potvrdio je lošije ishode i više depresivnih simptoma u usporedbi s dobno usporedivom općom populacijom i starijim bolesnicama, uz osobito izražene probleme povezane s prijevremenom menopauzom i plodnošću (77). Usporedba mlađih i starijih preživjelih s dobno usklađenim kontrolama pokazala je isti obrazac za depresivne simptome, umor i spolno funkcioniranje (78).

Iz toga proizlazi obrazloženje za odabir populacije u ovom istraživanju. Žene radne dobi nisu odabrane zato što imaju najniže apsolutne vrijednosti kvalitete života, nego zato što odstupanje od vrijednosti očekivanih za njihovu dob može biti osobito izraženo, dok se posljedice bolesti i liječenja u toj životnoj dobi istodobno odražavaju na radnu sposobnost i ekonomsku sigurnost kućanstva na način koji u starijih dobnih skupina izostaje.

1.4.6 Spolno zdravlje i tjelesna slika

Spolno zdravlje jedna je od najviše pogođenih, a istodobno najslabije zbrinutih domena. Prevalencija spolne disfunkcije u praćenju nakon raka dojke u pojedinim istraživanjima premašuje 70 % (79), dok je u kohortama bolesnica s narušenom tjelesnom slikom zabilježen još veći udio žena koje su prema primijenjenom instrumentu zadovoljavale kriterij za spolnu disfunkciju (80). Vaginalna suhoća, stigma povezana s tjelesnim izgledom i kvaliteta partnerskog odnosa identificirani su kao značajni prediktori spolne disfunkcije (80).

Sustavni pregled mogućnosti zbrinjavanja pokazuje da su dostupne različite terapijske intervencije, uključujući lokalna nehormonska sredstva, fizikalnu terapiju mišića zdjeličnoga dna, psihoseksualno savjetovanje, ali i da se rijetko sustavno nude, pri čemu je endokrino liječenje inhibitorima aromataze najsnažnije povezano s disfunkcijom (81). Riječ je, dakle, o području u kojem raskorak između postojanja problema i njegova zbrinjavanja nije posljedica nedostatka terapijskih mogućnosti, nego izostanka organiziranoga puta skrbi.

1.4.7 Dosadašnja istraživanja u Hrvatskoj i regiji

U zemljama srednje i istočne Europe dostupno je znatno manje istraživanja kvalitete života bolesnica s rakom dojke nego u zemljama zapadne Europe. Među zemljama regije ističe se Slovenija: objavljene su normativne vrijednosti EORTC QLQ-C30 za opću populaciju (82), a istraživanje provedeno u bolesnica s ranim rakom dojke usporedilo je njihove rezultate s tim normama i pokazalo statistički značajna odstupanja, koja su tijekom prve godine nakon dijagnoze postajala izraženija (83). Metodološki pristup primijenjen u tom istraživanju u velikoj je mjeri usporediv s pristupom primijenjenim u ovom istraživanju.

U Hrvatskoj je provedeno nekoliko istraživanja kvalitete života bolesnica s rakom dojke, no većinom je riječ o jednocentričnim istraživanjima s razmjerno malim uzorcima, a njihova je međusobna usporedivost ograničena primjenom različitih mjernih instrumenata (Tablica 3).

Tablica 3. Dosadašnja hrvatska istraživanja kvalitete života bolesnica s rakom dojke

Autor, godina	Ustanova	<i>n</i>	Populacija	Instrument	Glavni nalaz
Murčić i sur., 2012.	KBC Sestre milosrdnice, Zagreb	60	adjuvantno liječenje i dugoročno preživjele	EORTC QLQ-C30/BR23 ^a	bez značajnih razlika među skupinama; tjelesna slika najviše pogođena; dob jedini značajan prediktor globalnoga statusa
Pačarić i sur., 2018.	KBC Osijek	101	1 mjesec i 1 godina nakon mastektomije	EORTC QLQ-C30/BR23 ^a	kvaliteta života bolja godinu dana nakon zahvata; emocionalno funkcioniranje i spolno funkcioniranje najviše pogođeni
Žigman i sur., 2020.	Klinika za tumore, Zagreb	114	lokalizirana i uznapredovala bolest	EQ-5D-3L ^b	razlike u zdravstvenim stanjima prema stadiju bolesti
Pačarić i sur., 2022.	KBC Osijek	79	mastektomija sa i bez rekonstrukcije	SF-36 ^d	bez rekonstrukcije najlošiji ishodi; neposredna rekonstrukcija povoljnija za tjelesno zdravlje
Klarić-Kukuz i sur., 2026.	KBC Split	87	limfedem ruke nakon raka dojke	LYMQoL-UL-CRO ^c , SF-36 ^d	validacija hrvatske inačice instrumenta za limfedem

^a EORTC QLQ-C30/BR23, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 i Breast Cancer Module 23*

^b EQ-5D-3L, *EuroQol 5-Dimension 3-Level*

^c LYMQoL-UL-CRO, *Lymphedema Quality of Life Questionnaire-Upper Limb-Croatian*

^d SF-36, *36-Item Short Form Health Survey*

IZVOR: Murčić i sur. (84); Pačarić i sur. (85); Žigman i sur. (86); Pačarić i sur. (87); Klarić-Kukuz i sur. (88)

Iz pregleda dosadašnjih hrvatskih istraživanja proizlaze tri ključna obilježja. Prvo, istraživanja su pretežno usmjerena na posljedice kirurškog liječenja, a ne na cjelovito razdoblje života s bolešću. Drugo, prevladavaju profilne mjere kvalitete života, dok su preferencijski utemeljene vrijednosti primijenjene tek iznimno i to torazinskom inačicom instrumenta (86), koja ne omogućuje izravnu usporedbu s novijim petorazinskim populacijskim normama. Treće, među navedenim istraživanjima nije provedena usporedba bolesnica s hrvatskim populacijskim normama, niti su istodobno obuhvaćeni radna sposobnost, neformalna skrb i ekonomske posljedice bolesti.

1.5 Društveni teret raka dojke

1.5.1 Pojam i perspektive analize

Teret bolesti nije ograničen na troškove zdravstvenog sustava. Studije troška bolesti razlikuju izravne medicinske troškove (dijagnostika, liječenje, praćenje), izravne nemedicinske troškove (prijevoz, prilagodbe) te neizravne troškove, povezane s gubitkom produktivnosti zbog bolesti i prijevremene smrti te vrijednost neplaćene skrbi koju pružaju članovi obitelji (89).

Odabir perspektive analize odlučuje o tome što će uopće biti uključeno u ekonomsku evaluaciju. Perspektiva zdravstvenog sustava obuhvaća samo troškove koje snosi platitelj; društvena perspektiva obuhvaća i posljedice koje snose bolesnica, njezino kućanstvo i gospodarstvo, uključujući gubitke produktivnosti i neformalnu skrb. Preporuke Drugog panela za analizu troškovne učinkovitosti u zdravstvu i medicini izrijekom traže da se društvene posljedice prikažu uz posljedice za zdravstveni sektor, jer analiza ograničena na izravne medicinske izdatke sustavno podcjenjuje ukupni utjecaj bolesti (54).

Za vrednovanje gubitka produktivnosti primjenjuju se dva pristupa. Metoda ljudskog kapitala vrednuje sve izgubljeno radno vrijeme po tržišnoj cijeni rada i time daje višu procjenu troška. Metoda frikcijskih troškova polazi od pretpostavke da poslodavac nakon određenoga razdoblja nadomjesti izgubljenu radnu snagu, pa vrednuje samo to prijelazno razdoblje i zbog čega u pravilu rezultira nižim procjenama (90, 91). Izbor metode stoga nije samo tehničko pitanje jer razlike u procijenjenim troškovima mogu biti višestruke, zbog čega se u izvještavanju traži izričito navođenje primijenjenog pristupa.

1.5.2 Ekonomski teret raka u Europi

Populacijska analiza ekonomskog tereta raka u Europskoj uniji pokazala je da rak predstavlja jedno od najvećih pojedinačnih opterećenja gospodarstva, pri čemu gubitak produktivnosti čini znatan udio ukupnoga tereta (92). Novije analize provedene u europskim zemljama upućuju na rast ukupnih troškova raka te promjene u njihovoj strukturi tijekom vremena (93).

Za rak dojke posebno je poučna belgijska analiza u kojoj su troškovi praćeni tijekom šest godina nakon postavljanja dijagnoze, a koja je pokazala da su troškovi povezani s gubitkom produktivnosti činili najveći dio ukupnog ekonomskog tereta, dok su troškovi zdravstvene skrbi činili manji dio (94). Taj obrazac – dominacija neizravnih nad izravnim troškovima – pojavljuje se u više neovisnih istraživanja i predstavlja glavni argument za primjenu društvene perspektive.

U zemljama srednje i istočne Europe analize su dosad bile pretežno usmjerene na gubitke povezane s prijevremenom smrtnošću. Procjena za devet zemalja regije pokazala je znatne gubitke godina života i pripadajuće troškove produktivnosti povezane sa smrtnošću od raka dojke (95, 96). Takve analize, međutim, ne zahvaćaju teret koji nastaje kod žena koje bolest preživljavaju i nastavljaju živjeti s posljedicama, a upravo taj teret raste s povećanjem broja žena koje dugoročno žive nakon dijagnoze raka dojke.

1.5.3 Radna produktivnost

Gubitak radne produktivnosti obuhvaća dvije glavne sastavnice. Apsentizam označuje izostanak s radnog mjesta zbog bolesti i liječenja, dok prezentizam označuje smanjenu učinkovitost bolesnice tijekom vremena provedenog na radnom mjestu zbog zdravstvenih tegoba ili posljedica liječenja.

Instrument WPAI razvijen je za istodobno mjerenje obiju sastavnica, uz ukupni gubitak radne produktivnosti i ograničenje svakodnevnih aktivnosti, izražene u postotcima za razdoblje od sedam dana (97, 98). Posebna prednost instrumenta je mogućnost kvantifikacije prezentizma, koji nije obuhvaćen administrativnim podacima o odsutnosti s rada.

Istraživanja u onkologiji pokazuju da prezentizam u pravilu nadmašuje apsentizam među osobama koje su se vratile na posao. Longitudinalno istraživanje u bolesnica s rakom dojke pokazalo je da je godinu dana nakon operacije ukupni gubitak radne produktivnosti

iznosio približno 20 %, a ograničenje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti približno 26 % (99).

Mjerenje gubitka radne produktivnosti ima i određena ograničenja. Procjena prezentizma temelji se na samoprocjeni vlastite učinkovitosti, koju je teško vanjski provjeriti. Usporedbe samoprijavljenog bolovanja s podacima iz evidencija poslodavaca pokazuju umjerena do dobra slaganja, ali i sustavna odstupanja ovisno o duljini razdoblja prisjećanja (100). Ta ograničenja ne umanjuju vrijednost mjerenja, ali zahtijevaju oprez i njihovo jasno navođenje pri interpretaciji rezultata.

1.5.4 Povratak na posao

Povratak na posao središnji je ishod oporavka u žena radne dobi i istodobno pokazatelj uspješnosti društvene reintegracije.

Sustavni pregled europskih istraživanja pokazao je da se udio preživjelih koji se vraćaju na posao kreće u vrlo širokom rasponu, pri čemu je među osobama koje su bile zaposlene u vrijeme dijagnoze taj udio znatno viši, a medijan vremena od dijagnoze do povratka mjeri se u godinama, ne mjesecima (101). Sustavni pregled čimbenika povezanih s povratkom na posao u bolesnica s rakom dojke identificirao je kliničke čimbenike (intenzitet liječenja, umor, ograničenja funkcioniranja), sociodemografske čimbenike (dob, obrazovanje) i čimbenike vezane uz radno mjesto (fizička zahtjevnost posla, podrška poslodavca) (12).

Novija europska prospektivna istraživanja preciziraju ulogu radnih uvjeta u trenutku povratka na radno mjesto. Francuska kohortna analiza dvije godine nakon dijagnoze pokazala je da su naporni radni položaji, rad u smjenama i izostanak dostatnog tjednog odmora neovisno povezani s manjom vjerojatnošću povratka na posao (102). Francuska prospektivna studija o odrednicama povratka na rad potvrdila je važnost kliničkih i organizacijskih čimbenika (103).

Osobito je važan nalaz da se stope povratka na posao razlikuju među europskim zemljama na način koji se ne objašnjava kliničkim razlikama, nego ustrojem sustava socijalne zaštite, trajanjem i visinom naknade za bolovanje te postojanjem mehanizama postupnoga povratka. Sustavni pregled i meta-analiza čimbenika povezanih s nezaposlenošću nakon kirurškog liječenja raka dojke pokazali su neočekivane razlike ovisno o vrsti sustava zdravstvenog osiguranja (104).

Intervencije za potporu povratku na posao dosad nisu pokazale uvjerljivu djelotvornost. Sustavni pregled i meta-analiza rehabilitacijskih intervencija usmjerenih na

povratak na posao u žena s rakom dojke nisu utvrdili statistički značajan učinak na trajanje bolovanja, uz napomenu da je metodološka kvaliteta dostupnih istraživanja ograničena (105). Time ostaje otvoreno pitanje kako organizirati potporu koja bi bila djelotvorna – pitanje na koje se ne može odgovoriti bez prethodnog poznavanja opsega problema u pojedinoj zemlji.

1.5.5 Neformalna skrb

Znatan dio skrbi za oboljele od raka pružaju članovi obitelji i druge bliske osobe izvan formalnog sustava zdravstvene i socijalne skrbi, najčešće bez novčane naknade. Takva neformalna skrb u pravilu nije obuhvaćena službenim administrativnim evidencijama, ali ima stvarnu ekonomsku vrijednost i mjerljive posljedice za one koji je pružaju.

Metodološki izazovi procjene neformalne skrbi očituju se osobito u njezinu mjerenju, više nego u samom vrednovanju. Pregled literature o mjerenju vremena neformalne skrbi pokazuje da se procjene bitno razlikuju ovisno o načinu ispitivanja, duljini razdoblja prisjećanja i tome kako se postupa sa zajedničkim aktivnostima, odnosno skrbi koja se obavlja usporedno s drugim poslovima, te s vremenom pripravnosti za pružanje skrbi, u kojem njegovatelj mora ostati dostupan iako ne pruža izravnu pomoć (106). Stoga rezultate procjene neformalne skrbi treba interpretirati uz jasno navođenje primijenjenog načina mjerenja kao približne procjene uz izričite metodološke ograde.

Za vrednovanje neformalne skrbi primjenjuje se nekoliko pristupa. Metoda oportunitetnog troška vrednuje vrijeme njegovatelja prema onome čega se odrekao; metoda zamjenskog dobra vrednuje ga prema tržišnoj cijeni odgovarajuće formalne usluge; pristupi utemeljeni na spremnosti na plaćanje ili na blagostanju vrednuju ga prema iskazanim preferencijama (107). Sustavni pregled 91 studije troška bolesti pokazao je da su metode oportunitetnog troška i zamjenskog dobra najčešće primjenjivani pristupi te da odabir metode bitno utječe na procijenjenu novčanu vrijednost neformalne skrbi (108).

Uz ekonomsku vrijednost, neformalna skrb povezana je i s opterećenjem za osobu koja ju pruža. Pružanje skrbi povezano je s mjerljivim gubitkom vlastitog zdravlja i blagostanja, pri čemu se učinak na njegovatelja može razlikovati od učinka koji na njega ima sama bolest bliske osobe (109). Istraživanja u onkologiji potvrđuju znatan opseg i ekonomsku vrijednost te skrbi u europskim zemljama (110). Obrasci pružanja neformalne skrbi razlikuju se među europskim zemljama ovisno o dostupnosti formalnih usluga dugotrajne skrbi i o obiteljskim normama, pri čemu je veća zastupljenost neformalne skrbi

očekivano zabilježena u zemljama s manje razvijenim sustavima formalne dugotrajne skrbi (111).

1.5.6 Monetizacija gubitka kvalitete života

Gubitak kvalitete života može se izraziti u novcu množenjem izgubljenih godina života prilagođenih kvaliteti s pragom spremnosti na plaćanje. Za Hrvatsku je monetarna vrijednost zdravlja procijenjena u istraživanju koje je, pri njezinu određivanju, kombiniralo razmatranja pravednosti i iskazanu spremnost na plaćanje (55).

Taj postupak, međutim, otvara ozbiljno metodološko pitanje. Ako se monetarno vrednovani gubitak kvalitete života pribroji izgubljenoj proizvodnji, postoji rizik dvostrukog brojanja. Do njega dolazi ako ispitanici pri vrednovanju zdravstvenih stanja u svoje procjene implicitno uključuju i očekivani gubitak dohotka, jer je taj gubitak već obuhvaćen procjenom izgubljene proizvodnje. Empirijsko istraživanje na velikom uzorku potvrdilo je da znatan udio ispitanika pri vrednovanju zdravstvenih stanja spontano pretpostavlja gubitak prihoda (112). Klasična metodološka rasprava upozorava da se troškovi produktivnosti i vrednovanje zdravstvenih stanja moraju međusobno uskladiti, odnosno da vrednovanje treba provoditi uz izričitu pretpostavku o nepromijenjenom dohotku ako se produktivnost zasebno monetizira (113). Novija analiza dodatno razrađuje uvjete pod kojima zasebno uključivanje dovodi do dvostrukog brojanja (114).

Praktična implikacija jest da se monetizirani gubitak kvalitete života i neizravni ekonomski troškovi trebaju prikazivati odvojeno, uz jasno naznačen zbroj kao dopunski scenarij, a ne kao jedinstvena procjena. Taj je pristup primijenjen u ovom radu.

1.5.7 Financijske posljedice za kućanstvo

Uz ekonomske gubitke mjerene na razini gospodarstva, bolest može imati financijske posljedice i na razini pojedinačnog kućanstva. Multinacionalno europsko istraživanje financijske toksičnosti u onkoloških bolesnika pokazalo je da većina bolesnika prijavljuje gubitak prihoda, dok je još veći udio prijavio dodatne izdatke povezane s liječenjem uz izražene razlike među zemljama. Većem riziku od financijskoga opterećenja bili su izloženi mlađi bolesnici, bolesnici s uzdržavanom djecom, samozaposlene osobe i osobe koje žive same (115). Sustavni pregled i meta-analiza financijske toksičnosti u bolesnika s rakom dojke potvrdili su izražene razlike ovisno o razini dohotka zemlje, dok su mlađa dob i niži individualni dohodak dosljedno bili povezani s većim rizikom od financijske toksičnosti

(116). Slična opažanja opisana su i u europskim istraživanjima dodatnoga financijskog opterećenja bolesnica i njihovih obitelji (117).

Financijske poteškoće nisu samo posljedica bolesti i njezina liječenja, nego i njezina odrednica daljnjih zdravstvenih ishoda i izazova: povratna su veza s kvalitetom života, jer bolest i liječenje mogu narušiti financijsku sigurnost bolesnice pa stanje materijalne nesigurnosti dodatno opterećuje psihičko stanje i može nepovoljno utjecati na pridržavanje liječenja.

1.6 Problematika istraživanja

Iz prethodnih poglavlja proizlazi nekoliko ključnih zaključaka. Rak dojke najčešća je zloćudna bolest žena u Hrvatskoj, a zbog visoke incidencije i poboljšanja preživljenja raste i broj žena koje žive s dijagnozom raka dojke. Znatian udio bolesti dijagnosticira se u žena radne dobi, u kojih posljedice bolesti i liječenja zahvaćaju ne samo u zdravlje nego i u radnu sposobnost, obiteljske uloge i ekonomsku sigurnost kućanstva. Kvaliteta života u toj populaciji oštećena je u više domena istodobno, a oštećenje traje i nakon završetka primarnog liječenja. Istodobno, teret bolesti nadilazi troškove zdravstvenoga sustava i obuhvaća gubitak radne produktivnosti te neplaćenu skrb koju pružaju članovi obitelji.

Unatoč navedenom, u hrvatskom kontekstu i dalje postoje važne praznine u znanstvenim spoznajama o zdravstvenom i društveno-ekonomskom teretu raka dojke.

Dosadašnja hrvatska istraživanja kvalitete života bolesnica s rakom dojke bila su pretežno jednocentrična, provedena na manjim uzorcima i ponajprije usmjerena na posljedice kirurškog liječenja. Prevladavale su profilne mjere kvalitete života, dok su preferencijski utemeljene vrijednosti primijenjene tek iznimno i to upotrebom torazinske inačice instrumenta, koja ne omogućuje izravnu usporedbu s novijim populacijskim normama.

Nijedno dosadašnje hrvatsko istraživanje nije usporedilo kvalitetu života bolesnica s rakom dojke s dobno usporedivim hrvatskim populacijskim normama. Bez takve usporedbe nije moguće pouzdano procijeniti u kojoj mjeri je utvrđeno smanjenje kvalitete života posljedica same bolesti, a koje bi se u istoj dobnoj skupini očekivalo i bez nje.

Nadalje, nijedno dosadašnje hrvatsko istraživanje nije u istoj kohorti istodobno procijenilo kvalitetu života i društveni teret bolesti. Postojeće analize za regiju srednje i istočne Europe pretežno se temelje na gubicima zbog prijevremene smrtnosti, čime ostaje

neobuhvaćen, samim time i nedovoljno istražen, teret koji nastaje kod žena koje bolest preživljavaju i nastavljaju živjeti s njezinim posljedicama.

Naposljetku, ustroj zdravstvene skrbi, obilježja tržišta rada, razina plaća te obrasci formalne i neformalne skrbi razlikuju se među zemljama, zbog čega je prenosivost nalaza iz zapadnoeuropskih zemalja na hrvatski kontekst ograničena. Procjene namijenjene planiranju suportivne skrbi, rehabilitacije i javnozdravstvenih prioriteta moraju se temeljiti na podacima prikupljenima u istoj populaciji.

Stoga je opravdano u istoj kohorti žena radne dobi s rakom dojke u Hrvatskoj istodobno procijeniti generičku i bolest-specifičnu kvalitetu života, usporediti je s nacionalnim populacijskim normama te procijeniti društveni teret bolesti izražen kroz gubitak radne produktivnosti i uporabu neformalne skrbi.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1 Ciljevi istraživanja

Opći cilj

Procijeniti zdravstveno povezanu kvalitetu života žena radne dobi s rakom dojke u Republici Hrvatskoj.

Specifični ciljevi

1. Usporediti zdravstveno povezanu kvalitetu života žena radne dobi s rakom dojke s dobno usporedivom općom ženskom populacijom.
2. Procijeniti aspekte kvalitete života specifične za bolest u bolesnica s rakom dojke.
3. Ispitati razlike u kvaliteti života prema dobi i stadiju bolesti.
4. Procijeniti radnu produktivnost bolesnica s rakom dojke.
5. Procijeniti uporabu neformalne skrbi u bolesnica s rakom dojke.
6. Procijeniti neizravni ekonomski teret bolesti na temelju gubitka radne produktivnosti i uporabe neformalne skrbi te odvojeno prikazati monetizirani gubitak kvalitete života.

2.2 Hipoteze istraživanja

H1. Žene radne dobi s rakom dojke imaju nižu zdravstveno povezanu kvalitetu života u usporedbi s dobno usporedivom općom populacijom.

H2. Kvaliteta života razlikuje se ovisno o dobi i stadiju bolesti bolesnica s rakom dojke.

H3. Rak dojke u žena radne dobi povezan je s mjerljivim društvenim teretom izraženim kroz gubitak radne produktivnosti i uporabu neformalne skrbi.

3. ISPITANICE, USTROJ ISTRAŽIVANJA I POSTUPCI

3.1 Ustroj istraživanja

Provedeno je opazajno, multicentrično, presječno istraživanje u kojem su rezultati bolesnica uspoređeni s referentnim vrijednostima hrvatske opće populacije. Jedinica analize bila je bolesnica s rakom dojke.

Istraživanje nije bilo intervencijsko kliničko ispitivanje s obzirom na to da nije uključivalo raspoređivanje ispitanica u dijagnostičke, terapijske ili druge zdravstvene intervencije niti je sudjelovanje u istraživanju utjecalo na njihovo liječenje. Za usporedbu generičke kvalitete života korišten je vanjski komparator: dobno usporediv uzorak žena iz hrvatske opće populacije, prikupljen neovisno o ovom istraživanju.

Presječni ustroj odabran je jer omogućuje procjenu opsega smanjenja kvalitete života i pripadajućeg društvenog tereta u promatranom vremenskom razdoblju, u populaciji koja se rutinski liječi u ambulantnom onkološkom okruženju. Temeljno ograničenje takva ustroja jest nemogućnost zaključivanja o uzročnosti i o vremenskom tijeku promjena, o čemu se raspravlja u poglavlju o ograničenjima istraživanja.

Istraživanje je provedeno tijekom 2024. godine u dvjema ustanovama tercijarne razine: Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split i Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. Obje ustanove djeluju kao nacionalna referentna središta i liječe bolesnice iz svih hrvatskih regija, čime je osigurana zemljopisna raznolikost uzorka.

3.2 Ispitanice

3.2.1 Kriteriji uključanja

U istraživanje su uključene žene koje su zadovoljavale sve navedene kriterije:

- ženski spol;
- dob od 18 do 65 godina;
- patohistološki potvrđena dijagnoza raka dojke;
- ambulantna onkološka skrb u jednoj od uključenih ustanova, bilo tijekom aktivnog sustavnog liječenja, uključujući endokrino liječenje, bilo tijekom praćenja unutar 24 mjeseca od završetka posljednje epizode aktivnog sustavnog liječenja;
- sposobnost samostalnog ispunjavanja upitnika;

- potpisan informirani pristanak.

Kriterij od 24 mjeseca odnosio se na žene koje u trenutku uključivanja nisu bile na aktivnom sustavnom liječenju. Vrijeme od dijagnoze definirano je kao razdoblje od prve dijagnoze raka dojke do ispunjavanja upitnika, dok se navedeni kriterij od 24 mjeseca odnosi na završetak posljednje epizode aktivnog sustavnog liječenja. Zbog toga su u uzorak mogle biti uključene i dugoročno preživjele bolesnice, pod uvjetom da su i dalje bile u ambulantnoj onkološkoj skrbi.

Prihvatljivost nije bila ograničena stadijem bolesti ni imunofenotipom tumora, čime je obuhvaćen cjelovit spektar bolesnica koje se u praksi liječe u ambulantnom okruženju.

3.2.2 Kriteriji isključenja

Iz istraživanja su isključene:

- dob pri postavljanju dijagnoze manja od 18 ili viša od 65 godina;
- izostanak potpisanoga informiranog pristanka;
- bolesnice koje nisu bile pod aktivnom ambulantnom onkološkom skrbi u uključenim ustanovama;
- bolesnice čije je endokrino, odnosno posljednje aktivno sustavno liječenje završeno više od 24 mjeseca prije dana anketiranja;
- teški komorbiditeti, primjerice druga aktivna zloćudna bolest ili transplantacija organa;
- dokumentirana reumatološka bolest;
- dokumentirana psihijatrijska dijagnoza.

Teški komorbiditeti, reumatološke bolesti i psihijatrijska stanja postavljeni su kao kriteriji isključenja zato što bi mogli narušiti valjanost samoprijavljenih podataka: reumatološke bolesti zbog preklapanja mišićno-koštanih tegoba s posljedicama onkološkog liječenja, a psihijatrijska stanja zbog utjecaja na procjenu dimenzija anksioznosti i depresije.

3.2.3 Način uzorkovanja

Primijenjeno je prigodno sljedbeno uzorkovanje: pozivane su sve bolesnice koje su zadovoljavale kriterije uključivanja i koje su tijekom razdoblja istraživanja dolazile na ambulantno liječenje ili kontrolni pregled. Takav pristup osigurava da uzorak odražava

populaciju koja se stvarno liječi u ambulantnom onkološkom okruženju, ali ne jamči reprezentativnost u statističkom smislu.

Broj pregledanih, pozvanih na sudjelovanje i onih koje su sudjelovanje odbile nije sustavno bilježen, zbog čega usporedba ispitanica s onima koje nisu sudjelovale nije bila moguća. To je ograničenje izrijekom navedeno u poglavlju o ograničenjima istraživanja.

3.2.4 Veličina uzorka

Veličina uzorka određena je prema glavnom ishodu istraživanja, a to je razlika u vrijednosti EQ-5D-5L indeksa korisnosti između žena radne dobi s rakom dojke i dobno usporedive opće ženske populacije.

Za usporedbu dviju nezavisnih skupina, uz dvosmjernu razinu značajnosti od 0,05, statističku snagu od 80 %, očekivane standardne devijacije iz dostupnih podataka te konzervativno postavljenu minimalno klinički važnu razliku za EQ-5D indeks korisnosti od 0,05, procijenjeno je da su potrebne približno 144 ispitanice. Uz očekivani udio nepotpuno ispunjenih EQ-5D-5L upitnika od 10 %, ciljni prag postavljen je na približno 160 ispitanica.

U istraživanju je sudjelovala 271 ispitanica, a potpune EQ-5D-5L podatke imale su 233 ispitanice, čime je za glavni ishod osigurana odgovarajuća statistička snaga.

Za sastavnice društvenoga tereta nije provedena zasebna *a priori* analiza snage jer je taj dio istraživanja zamišljen kao istraživačka procjena tereta bolesti. Sekundarne analize, osobito one prema podskupinama i stadiju bolesti, tumačene su stoga oprezno zbog manjih veličina pojedinih skupina i posljedično ograničene statističke snage.

3.3 Postupci prikupljanja podataka

3.3.1 Tijek istraživanja

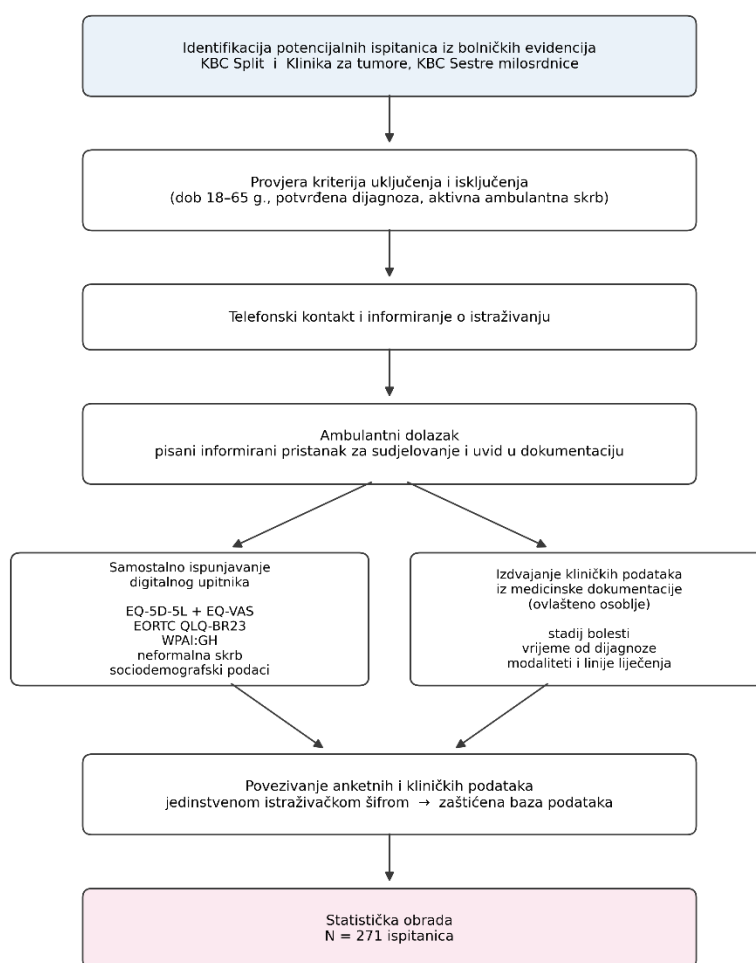
Potencijalne ispitanice identificirane su pretraživanjem bolničkih evidencija u obje ustanove. Nakon provjere kriterija uključenja i isključenja, prihvatljive bolesnice kontaktirane su telefonski i informirane o svrsi, postupcima i očekivanim koristima istraživanja.

Bolesnice koje su pristale sudjelovati ispunile su digitalni upitnik tijekom sljedećeg redovitog ambulantnog dolaska. Tom je prilikom pribavljen pisani informirani pristanak, i to za sudjelovanje u anketi i za izdvajanje relevantnih kliničkih podataka iz medicinske dokumentacije.

Ispitanice su upitnik ispunjavale samostalno, na tabletom uređaju, kako bi se izbjeglo uvođenje dodatne pristranosti pri odgovaranju. Ispitanicama je izrijekom priopćeno da njihovi odgovori neće utjecati na daljnje liječenje ni zdravstvenu skrb.

Klinički podaci, uključujući stadij bolesti, vrijeme od dijagnoze te modaliteti i linije liječenja, izdvojeni su iz medicinske dokumentacije od ovlaštenog medicinskog osoblja i uneseni u zaštićenu bazu podataka.

Cjelovit tijek istraživanja prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Hodogram istraživanja.

EORTC QLQ-BR23, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module 23*; EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*; EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*; KBC, Klinički bolnički centar; WPAI:GH, *Work Productivity and Activity Impairment: General Health*

Napomena: podaci o broju pregledanih, kontaktiranih i odbijenih bolesnika nisu sustavno prikupljeni te nisu prikazani u hodogramu.

3.3.2 Zaštita podataka i povjerljivost

Svakoj je ispitanici dodijeljena jedinstvena istraživačka šifra. Anketni upitnik nije sadržavao izravne identifikacijske podatke, a anketni i klinički skupovi podataka povezani su isključivo tom šifrom.

Pristup izvornim podacima imali su samo ovlašteni članovi istraživačkog tima. Podaci su pohranjeni na sustavima zaštićenim zaporkom. Pri unosu podataka provedene su osnovne provjere kvalitete, uključujući provjeru raspona vrijednosti i potpunosti zapisa.

3.4 Mjerni instrumenti

3.4.1 EQ-5D-5L

Generička kvaliteta života procijenjena je upitnikom EQ-5D-5L, standardiziranim instrumentom Skupine EuroQol (52). Upitnik obuhvaća pet dimenzija zdravlja, svaku s pet razina odgovora (Tablica 4), čime se opisuje 3125 mogućih zdravstvenih stanja. Uz opisni dio, upitnik uključuje i vizualno-analognu ljestvicu EQ-VAS raspona od 0 do 100, kojom ispitanica ocjenjuje vlastito zdravstveno stanje na dan ispunjavanja (53).

Tablica 4. Struktura upitnika EQ-5D-5L^a

Dimenzija	Razina 1	Razina 2	Razina 3	Razina 4	Razina 5
Pokretljivost	nemam poteškoća	blage poteškoće	umjerene poteškoće	velike poteškoće	nisam u stanju hodati
Samozbrinjavanje	nemam poteškoća	blage poteškoće	umjerene poteškoće	velike poteškoće	nisam u stanju
Uobičajene aktivnosti	nemam poteškoća	blage poteškoće	umjerene poteškoće	velike poteškoće	nisam u stanju
Bol / neugoda	nemam	blaga	umjerena	jaka	vrlo jaka
Anksioznost / depresija	nisam	blago	umjereno	jako	vrlo jako
EQ-VAS ^b	vizualno-analogna ljestvica 0 – 100 (0 = najgore zamislivo zdravlje; 100 = najbolje zamislivo zdravlje)				

^a EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

^b EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

IZVOR: EQ-5D-5L (52), EQ-VAS (53)

Opisni podaci pretvoreni su u indeks korisnosti primjenom slovenskog vrijednosnog skupa EQ-5D-5L (56). Budući da hrvatski vrijednosni skup nije dostupan, odabran je slovenski jer je riječ o izravno izvedenom vrijednosnom skupu iz susjedne srednjoeuropske

zemlje. Metodološke implikacije toga izbora razmatrane su u poglavlju 1.3.4 i u poglavlju o ograničenjima istraživanja.

3.4.2 EORTC QLQ-BR23

Kvaliteta života specifična za bolest procijenjena je upitnikom EORTC QLQ-BR23, validiranim modulom za bolesnice s rakom dojke koji se sastoji od 23 čestice.

Primijenjena je službena hrvatska inačica upitnika, dostupna preko Skupine za kvalitetu života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (48). Svaka se čestica ocjenjuje na četverostupanjskoj ljestvici. Raspored čestica po funkcijskim i simptomatskim ljestvicama prikazan je u Tablici 5.

Tablica 5. Struktura upitnika EORTC QLQ-BR23^a

Vrsta ljestvice	Ljestvica	Čestice	Broj čestica	Referentno razdoblje
Funkcijska	Tjelesna slika	9 – 12	4	prethodni tjedan
Funkcijska	Spolno funkcioniranje	14 – 15	2	prethodna 4 tjedna
Funkcijska	Spolno uživanje	16	1	prethodna 4 tjedna
Funkcijska	Perspektiva budućnosti	13	1	prethodni tjedan
Simptomatska	Nuspojave sustavnog liječenja	1 – 4, 6 – 8	7	prethodni tjedan
Simptomatska	Simptomi dojke	20 – 23	4	prethodni tjedan
Simptomatska	Simptomi ruke	17 – 19	3	prethodni tjedan
Simptomatska	Uznemirenost zbog gubitka kose	5	1	prethodni tjedan

^a EORTC QLQ-BR23, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23*

IZVOR: (48, 49)

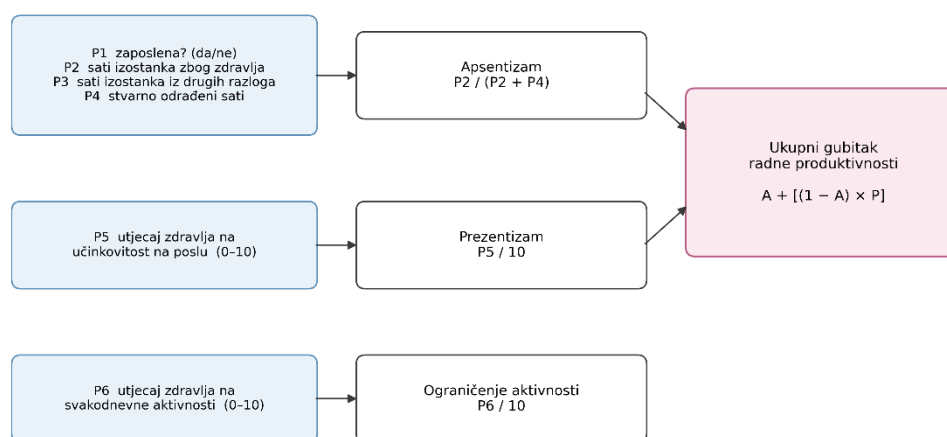
Neobrađeni rezultati linearno su transformirani na ljestvicu od 0 do 100 prema priručniku EORTC-a za bodovanje (49). Viši rezultat na funkcijskim ljestvicama označuje bolje funkcioniranje, a viši rezultat na simptomatskim ljestvicama veći simptomatski teret.

Čestice 5 i 16 ispunjavaju samo ispitanice kojima su primjenjive, zbog čega su nazivnici za ljestvice uznemirenosti zbog gubitka kose i spolnoga uživanja manji od ukupnog broja ispitanica.

3.4.3 WPAI:GH

Radna produktivnost procijenjena je upitnikom Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH), instrumentom razvijenim za istodobno mjerenje apsentizma i prezentizma (97). Instrument obuhvaća razdoblje od prethodnih sedam dana i daje četiri pokazatelja: apsentizam, prezentizam, ukupni gubitak radne produktivnosti i ograničenje svakodnevnih aktivnosti. Svi se pokazatelji izražavaju u postotcima od 0 do 100, pri čemu viši postotak označuje veće oštećenje. Bodovanje je provedeno prema standardnim pravilima (98).

Struktura čestica i način izračuna pojedinih domena prikazani su na Slici 3.



Slika 3. Struktura instrumenta WPAI:GH i izračun njegovih domena. Lijevi stupac prikazuje čestice instrumenta, srednji izračun pojedinih domena, a desni izračun ukupnoga gubitka radne produktivnosti.

A, apsentizam; P, prezentizam; P1–P6, čestice instrumenta; WPAI:GH, *Work Productivity and Activity Impairment: General Health*

IZVOR: vlastita izradba autora prema službenim pravilima bodovanja instrumenta WPAI:GH (98) i izvornom radu o razvoju instrumenta (97)

LICENCA: instrument WPAI dostupan je za uporabu bez naknade i bez potrebe za pisanim dopuštenjem ili licencom nositelja instrumenta (Reilly Associates, http://www.reillyassociates.net/WPAI_Translations.html).

Napomena: razdoblje prisjećanja za sve čestice iznosi prethodnih sedam dana. Sve domene izražavaju se u postotcima (0–100 %); viši rezultat označuje veće oštećenje. Apsentizam, prezentizam i ukupni gubitak radne produktivnosti izračunavaju se samo za zaposlene ispitanice.

Upitnik je s engleskog na hrvatski jezik preveden postupkom izravnog i povratnog prijevoda, koji su neovisno proveli dva dvojezična prevoditelja, uz usuglašavanje konačne inačice unutar istraživačkog tima. S obzirom na to da je riječ o međunarodno prihvaćenom instrumentu koji omogućuje usporedbu među različitim zdravstvenim stanjima, odabrana je inačica za opće zdravlje (97, 98).

3.4.4 Neformalna skrb

Uporaba neformalne skrbi procijenjena je dvjema česticama koje su se odnosile na primanje pomoći članova obitelji ili prijatelja tijekom prethodnih 12 mjeseci te na učestalost te pomoći. Učestalost je bilježena kao redoslijedna varijabla sa sedam stupnjeva, od „nikada” do „svakodnevno”.

Za potrebe ekonomske procjene učestalost je pretvorena u približan broj sati mjesečno, uz pretpostavljeno prosječno trajanje pojedine epizode pomoći od dva sata. Tako, primjerice, kategorija „rjeđe od jednom mjesečno” odgovara 0,5 sata mjesečno, a kategorija „svakodnevno” 60 sati mjesečno.

Budući da takva pretvorba zahtijeva pretpostavke o trajanju i učestalosti epizoda pomoći, procjene neformalne skrbi tretirane su kao približne, a pretpostavljeno trajanje epizode mijenjano je u analizi osjetljivosti. Metodološka pozadina tog pristupa razmotrena je u poglavlju 1.5.5.

3.4.5 Sociodemografski i klinički podaci

Anketni upitnik primijenjen je u elektroničkom obliku i sastojao se od dvaju dijelova. Prvi dio, namijenjen ispitanici, obuhvaćao je 27 pitanja, dok je drugi dio ispunjavao zdravstveni djelatnik na temelju medicinske dokumentacije. Oba su dijela povezana istom istraživačkom šifrom, koja je uključivala oznaku ustanove, inicijale ispitivača i redni broj.

Sociodemografski podaci prikupljeni u sklopu anketnoga upitnika, obuhvatili su dob, stupanj obrazovanja, radni status te procjenu financijske situacije kućanstva. Dodatno su postavljena pitanja o percipiranom utjecaju dijagnoze raka dojke na bračni status, na financije kućanstva te o procjeni sposobnosti kućanstva da podmiruje redovite mjesečne troškove. Pitanja su izrađena za potrebe ovoga istraživanja i nisu preuzeta iz validiranoga instrumenta, što je navedeno među ograničenjima.

Klinički podaci obuhvatili su spol, godište, godinu postavljanja dijagnoze, stadij bolesti i, u slučaju metastatske bolesti, je li riječ o *de novo* metastatskoj bolesti ili o povratu bolesti. Bilježeni su i posljednja primijenjena linija liječenja, primjena sustavnog liječenja u prethodna 24 mjeseca s vrstom terapije (kemoterapija, imunoterapija, endokrino liječenje, ciljano liječenje, konjugati protutijela i lijeka) te datumi početka i završetka protokola, kirurški zahvat s datumom izvođenja te adjuvantna i palijativna radioterapija s pripadajućim datumima.

3.4.6 Mjere prikupljene, ali neanalizirane u ovome radu

Uz instrumente opisane u prethodnim potpoglavljima, upitnik je obuhvatio i niz mjera koje nisu bile predmet analize u ovoj disertaciji: samoprocjenu općega zdravlja, prisutnost dugotrajnih zdravstvenih tegoba i njima uzrokovano ograničenje uobičajenih aktivnosti, tročestičnu mjeru usamljenosti, jednočestičnu procjenu zadovoljstva životom, jedanaestočestičnu mjeru raspoloženja tijekom prethodna dva tjedna, razloge nezaposlenosti i umirovljenja u odnosu na dijagnozu, trajanje bolovanja tijekom prethodna 24 mjeseca, bolovanje neformalnih njegovatelja te podatak pruža li i sama ispitanica neplaćenu pomoć drugim osobama.

Navedene mjere prikupljene su radi budućih analiza i nisu uključene u ovaj rad kako bi se zadržala usklađenost s unaprijed definiranim ishodima. Njihova dostupnost predstavlja polazište za daljnja istraživanja, o čemu se raspravlja u poglavlju o smjernicama za buduća istraživanja.

3.5 Populacijske norme

Za usporedbu generičke kvalitete života korištene su referentne vrijednosti EQ-5D-5L prikupljene 2022. godine u reprezentativnom uzorku hrvatskih žena metodom izravnog intervjuja licem u lice (58). Navedeni podaci nisu prikupljeni u sklopu ovog istraživanja, nego su poslužili kao vanjski normativni komparator.

Referentni skup podataka omogućuje dobno stratificiranu usporedbu dimenzija EQ-5D-5L, rezultata EQ-VAS i indeksa korisnosti između bolesnica i dobno usporedivih žena iz opće populacije. Podaci opće populacije pretvoreni su u indeks korisnosti primjenom istog slovenskog vrijednosnog skupa koji je primijenjen na podatke bolesnica (56), čime je osigurana usporedivost dviju skupina.

3.6 Vrednovanje i izračun neizravnoga tereta

3.6.1 Monetizacija gubitka kvalitete života

Gubitak kvalitete života izračunat je kao razlika između srednje vrijednosti indeksa korisnosti u općoj populaciji i srednje vrijednosti u bolesnica. Zbog presječnog ustroja istraživanja ta je razlika godišnje anualizirana uz pretpostavku da je razlika postojana tijekom cijele godine.

Dobiveni gubitak izražen u godinama života prilagođenima kvaliteti monetiziran je množenjem s hrvatskim pragom spremnosti na plaćanje od 17.000 EUR po godini života prilagođenoj kvaliteti (55).

Monetizirani gubitak kvalitete života prikazan je odvojeno od ekonomskih neizravnih troškova, iz razloga izloženih u poglavlju 1.5.6, odnosno kako bi se izbjeglo dvostruko brojanje i pogrešna interpretacija ukupnoga tereta. Zbroj obiju sastavnica prikazan je zasebno, kao prošireni scenarij koji uključuje gubitak blagostanja.

3.6.2 Gubitak radne produktivnosti

Gubitak radne produktivnosti monetiziran je metodom ljudskoga kapitala, pri čemu je izgubljeno radno vrijeme vrednovano kao izgubljena zarada (90).

Godišnji broj izgubljenih sati izračunat je primjenom postotaka dobivenih instrumentom WPAI:GH na ukupno godišnje radno vrijeme od 1.920 sati. Izgubljeno vrijeme vrednovano je prema prosječnoj neto plaći žena u Hrvatskoj, koja je iznosila približno 1.392 EUR mjesečno, odnosno 8,70 EUR po satu (118).

U osnovnom scenariju pretpostavljeno je da tjedno oštećenje izmjereno u sedmodnevnom razdoblju prisjećanja odražava uobičajenu razinu oštećenja tijekom godine.

3.6.3 Neformalna skrb

Neformalna skrb vrednovana je istom metodom ljudskoga kapitala i istim satnim iznosom koji je primijenjen pri vrednovanju gubitka produktivnosti (90, 118). Budući da obilježja osoba koje pružaju neformalnu skrb nisu prikupljena, vrijeme skrbi vrednovano je prema istoj satnici primijenjenoj pri vrednovanju gubitka radne produktivnosti, čime je osigurana metodološka dosljednost među sastavnicama neizravnih troškova. Ta pretpostavka ne podrazumijeva da skrb pružaju isključivo žene, nego omogućuje dosljedno vrednovanje unutar iste kohorte.

3.6.4 Ekstrapolacija na nacionalnu razinu

Rezultati su izraženi kao prosječan godišnji trošak po bolesnici te su ekstrapolirani na nacionalnu razinu množenjem s procijenjenim brojem žena radne dobi koje žive s rakom dojke u Hrvatskoj.

Ta je populacija procijenjena na temelju petogodišnje prevalencije prema procjenama GLOBOCAN-a za 2022. godinu, koja za Hrvatsku iznosi 12.276 žena svih

dobnih skupina, uz pretpostavljeni udio žena radne dobi od približno 61 %, što daje približno 7.500 žena (119).

Nacionalna procjena tumačena je kao ilustrativna, jer se temelji na pretpostavci da su obilježja ispitanica prenosiva na cijelu populaciju žena radne dobi koje žive s rakom dojke.

3.6.5 Analiza osjetljivosti

Provedena je deterministička jednosmjerna analiza osjetljivosti, u kojoj je mijenjan jedan parametar odjednom uz zadržavanje svih ostalih vrijednosti osnovnoga scenarija. Niski i visoki scenarij unaprijed su određeni kao simetrična odstupanja od ± 25 % u odnosu na vrijednosti osnovnog scenarija (Tablica 6).

Tablica 6. Parametri osnovnoga scenarija i raspon analize osjetljivosti

Parametar	Vrijednost u osnovnom scenariju	Raspon analize osjetljivosti
Prag spremnosti na plaćanje	17.000 EUR po QALY-ju ^a	± 25 %
Satna neto zarada	8,70 EUR	± 25 %
Godišnje radno vrijeme	1.920 sati	± 25 %
Trajanje oštećenja produktivnosti	cijela godina	± 25 %
Trajanje epizode neformalne skrbi	2 sata	± 25 %
Udio žena radne dobi za nacionalnu ekstrapolaciju	61 %	± 25 %

^a QALY, *quality-adjusted life year*

Napomena: Raspon predstavlja simetrično odstupanje od ± 25 % u odnosu na vrijednost osnovnog scenarija.

3.7 Statistički postupci

Kategorijske varijable prikazane su brojem i postotkom. Kontinuirane varijable prikazane su srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom te, gdje je bilo primjereno, medijanom i interkvartilnim rasponom, ovisno o raspodjeli podataka.

Dob je stratificirana u kvintile na temelju empirijske raspodjele u analitičkom uzorku, čime je dobiveno pet skupina približno jednake veličine.

Razlike između bolesnika s rakom dojke i opće populacije u indeksu korisnosti EQ-5D-5L, rezultatu EQ-VAS i pojedinim dimenzijama EQ-5D-5L analizirane su Mann–Whitneyjevim U-testom. Razlike prema dobnim skupinama analizirane su Kruskal–Wallisovim testom, a razlike prema stadiju bolesti Mann–Whitneyjevim U-testom.

Sve analize su provedene na dostupnim podacima za svaki pojedini ishod. Budući da se broj ispitanica razlikuje po pojedinim modulima upitnika zbog nepotpunih odgovora, nazivnici su jasno navedeni uz svaki ishod. Imputacija nedostajućih podataka nije provedena.

Približni 95 %-tni intervali pouzdanosti izračunati su kao srednja vrijednost $\pm 1,96$ standardnih pogrešaka, na temelju srednje vrijednosti, standardne devijacije i nazivnika dostupnih slučajeva za svaku sastavnicu. Za monetizirani gubitak kvalitete života standardna pogreška razlike u indeksu korisnosti izračunata je iz uzorka bolesnica i uzorka opće populacije. Za ekonomske neizravne troškove i prošireni scenarij nesigurnost pojedinih sastavnica kombinirana je zbrajanjem njihovih varijanci, uz pretpostavku da su sastavnice međusobno nezavisne. Navedeni intervali stoga se tumače kao približni intervali nesigurnosti oko procjena srednjeg tereta.

Provedene su i istraživačke podskupinske analize prema dobnoj skupini te prema metastatskoj u usporedbi s nemetastatskom bolesti, kao i dodatne analize prema statusu liječenja i vremenu od dijagnoze. Zbog malih veličina uzoraka u pojedinim podskupinama, rezultate tih analiza potrebno je tumačiti s oprezom.

Kao dodatna provjera unutarnje valjanosti provedene su istraživačke analize prilagođene za kovarijate, koje nisu korištene za izvođenje glavnih procjena tereta. Za kontinuirane ishode kvalitete života, produktivnosti i troškova primijenjeni su linearni modeli s robusnim standardnim pogreškama, a za primanje neformalne skrbi logistička regresija. Modeli su prilagođeni za dob, metastatsku bolest, aktivno liječenje, vrijeme od dijagnoze, visoko obrazovanje i ustanovu u kojoj je ispitanica liječena.

Radi procjene moguće pristranosti zbog neodgovaranja na pojedine module, provedene su usporedbe ispitanica koje su modul ispunile u cijelosti i onih koje nisu, i to za module EQ-5D/EQ-VAS, WPAI i neformalnu skrb, prema dostupnim kliničkim i sociodemografskim obilježjima.

Sve su *P*-vrijednosti dvosmjerne, uz prag statističke značajnosti $P < 0,05$. Statistička obrada provedena je programskim paketom Stata, inačica 19 (StataCorp LLC, College Station, Texas, Sjedinjene Američke Države).

3.8 Etička načela

Istraživanje je provedeno u skladu s temeljnim etičkim načelima biomedicinskih istraživanja na ljudima, odredbama Helsinške deklaracije Svjetskog liječničkog udruženja (120) te važećim nacionalnim propisima o zaštiti prava i dobrobiti ispitanika.

Za provedbu istraživanja pribavljena su odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/23-01/208, Urbroj: 2181-147-01-06/JLJ.Z.-23-02, od 26. listopada 2023.) i Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice (Klasa: 003-06/23-03/031, Urbroj: 251-29-11-23-12, od 14. studenog 2023.). Etička povjerenstva utvrdila su usklađenost plana istraživanja s etičkim načelima i pravilima dobre kliničke prakse te odobrila njegovu provedbu.

Prije uključivanja u istraživanje sve su ispitanice primile pisane i usmene informacije o ciljevima, metodama i očekivanim koristima istraživanja te su dobrovoljno potpisale informirani pristanak. Sudjelovanje je bilo u potpunosti dobrovoljno, uz mogućnost povlačenja pristanka u bilo kojem trenutku, bez ikakvih posljedica za daljnje liječenje ili zdravstvenu skrb.

Prikupljeni podaci obrađivani su anonimno i povjerljivo. Osobni identifikacijski podaci nisu korišteni tijekom statističke obrade ni pri prikazivanju rezultata. Rezultati se prikazuju isključivo skupno, bez mogućnosti identifikacije pojedine ispitanice, i koriste se samo u znanstvene i stručne svrhe.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovala 271 bolesnica, prikupljena na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split i Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu, između siječnja i prosinca 2024. godine.

Popunjenost pojedinih modula upitnika razlikovala se, zbog čega sve ispitanice nisu pridonijele podacima za svaki ishod. Nazivnici se stoga razlikuju među analizama i navedeni su uz svaku tablicu. Klinički podaci bili su dostupni za svih 271 ispitanicu, dok se broj ispitanica s dostupnim sociodemografskim podacima razlikovao ovisno o pojedinoj čestici i kretao se između 233 i 236.

Tijek ispitanica i nazivnici po pojedinim modulima upitnika prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Tijek ispitanica i nazivnici po pojedinim modulima upitnika

Stavka	<i>n</i>	Napomena
Pretraživanje bolničkih evidencija	nije sustavno bilježeno	Broj pregledanih, kontaktiranih i odbijenih bolesnica nije bio dostupan u bazi podataka.
Ispitanice u dobnom rasponu 18 – 65 godina	271	
Potpuni podaci EQ-5D-5L ^a i EQ-VAS ^b	233	Svih pet dimenzija EQ-5D-5L i EQ-VAS.
Zaposlene ispitanice	165	Uključujući one na bolovanju.
Dostupna čestica apsentizma (WPAI ^c)	152	Sati izostanka zbog zdravstvenih problema.
Dostupna čestica prezentizma (WPAI)	156	Oštećenje učinkovitosti tijekom rada.
Potpuni podaci apsentizma i prezentizma	147	Potpuni slučajevi za standardnu formulu ukupnoga gubitka produktivnosti.
Dostupna čestica ograničenja aktivnosti (WPAI)	165	Pitanje o redovitim svakodnevnim aktivnostima.
Dostupan modul neformalne skrbi	233	Primanje i/ili učestalost neformalne skrbi.

^a EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

^b EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

^c WPAI, *Work Productivity and Activity Impairment*

Napomena: Nazivnici se razlikuju među analizama zbog neodgovaranja na pojedine čestice. Sve su analize provedene na dostupnim slučajevima za svaki ishod.

4.1 Obilježja ispitanica

4.1.1 Sociodemografska obilježja

Srednja dob ispitanica iznosila je 51,35 godina (SD 8,52; medijan 52; raspon 24 – 65). Srednju stručnu spremu imala je približno polovica ispitanica, a visoko obrazovanje njih 45 % (Tablica 8).

Zaposleno je bilo 70,8 % ispitanica, uključujući one na bolovanju. Među zaposlenima, njih 92 (56 %) prijavilo je bolovanje tijekom prethodnog tjedna, a 45 od tih 92 (49 %) bilo je na bolovanju cijeli prethodni tjedan. Srednje trajanje bolovanja u trenutku ispitivanja iznosilo je 14,3 dana.

Negativan utjecaj dijagnoze na financije kućanstva prijavilo je 45,3 % ispitanica, dok je 21,2 % navelo da kućanstvo redovite mjesečne troškove podmiruje prilično ili izrazito teško. Negativan utjecaj na bračni status prijavilo je 8,5 % ispitanica.

Tablica 8. Sociodemografska i ekonomska obilježja ispitanica

Varijabla	Kategorija	n (%) ili srednja vrijednost (SD)*
Dob (godine)	srednja vrijednost (SD)	51,35 (8,52)
	medijan	52
	raspon	24–65
Stupanj obrazovanja	osnovna škola ili manje	9 (3,8 %)
	srednja škola	121 (51,3 %)
	preddiplomski / diplomski studij	87 (36,9 %)
	poslijediplomski studij	19 (8,0 %)
Radni status	zaposlena (uključujući bolovanje)	165 (70,8 %)
	umirovljena	29 (12,5 %)
	nezaposlena, traži posao	15 (6,4 %)
	kućanica	19 (8,1 %)
	trajno nesposobna za rad	5 (2,1 %)
Bolovanje među zaposlenima	na bolovanju u prethodnom tjednu	92 (56 % od 165)
	na bolovanju cijeli prethodni tjedan	45 (49 % od 92)
	srednje trajanje bolovanja u trenutku ispitivanja (dani)	14,3
Negativan utjecaj na bračni status	da	20 (8,5 %)
	ne	216 (91,5 %)
Negativan utjecaj na financije kućanstva	da	107 (45,3 %)
	ne	129 (54,7 %)
Procjena podmirivanja redovitih mjesečnih troškova	izrazito lako	3 (1,3 %)
	prilično lako	32 (13,6 %)
	niti lako niti teško	140 (59,3 %)
	prilično teško	46 (19,5 %)
	izrazito teško	4 (1,7 %)
	ne mogu procijeniti	11 (4,7 %)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (SD)

* SD, *standard deviation*

Napomena: Postotci su izračunati među ispitanicima s dostupnim podacima za svaku varijablu; nazivnici se stoga razlikuju zbog neodgovaranja na pojedine čestice.

4.1.2 Klinička obilježja

Srednje vrijeme od prve dijagnoze raka dojke iznosilo je 4,5 godine (SD 3,57; medijan 2,5; raspon 0 – 25). Metastatsku bolest imalo je 19,2 % ispitanica, od čega je 60 % imalo *de novo* metastatsku bolest, a 40 % povrat bolesti nakon ranije dijagnosticirane lokalizirane bolesti.

Kirurški zahvat prošlo je 87,5 % ispitanica, adjuvantnu radioterapiju primilo je 57,9 %, a kemoterapiju 44,7 %. Sustavno onkološko liječenje u prethodna 24 mjeseca primilo je 97,8 % ispitanica. Posljednja primijenjena linija liječenja najčešće je bila adjuvantna (76,4 %) (Tablica 9).

Tablica 9. Klinička obilježja ispitanica (N = 271)

Varijabla	Kategorija	n (%) ili srednja vrijednost (SD ^a)
Vrijeme od prve dijagnoze (godine)	srednja vrijednost (SD)	4,5 (3,57)
	medijan	2,5
	raspon	0 – 25
Metastatska bolest	ne	219 (80,8 %)
	da	52 (19,2 %)
Sustavno liječenje u prethodna 24 mjeseca	da	265 (97,8 %)
	ne	6 (2,2 %)
Kirurški zahvat	da	237 (87,5 %)
	ne	34 (12,5 %)
Adjuvantna radioterapija	da	157 (57,9 %)
	ne	114 (42,1 %)
Palijativna radioterapija	da	23 (8,6 %)
	ne	245 (91,4 %)
Kemoterapija	da	121 (44,7 %)
	ne	150 (55,3 %)
Posljednja primijenjena linija liječenja	adjuvantna	207 (76,4 %)
	neoadjuvantna	8 (3,0 %)
	prva linija	35 (12,9 %)
	druga linija	14 (5,2 %)
	treća linija	4 (1,5 %)
	četvrta linija ili više	3 (1,1 %)

^a SD, *standard deviation*

4.2 Kvaliteta života povezana sa zdravljem – EQ-5D-5L

4.2.1 Usporedba s općom populacijom

Srednja vrijednost indeksa korisnosti EQ-5D-5L iznosila je 0,76 (SD 0,19) u bolesnica s rakom dojke i 0,91 (SD 0,14) u dobno usporedivoj općoj ženskoj populaciji, što odgovara razlici od 0,15. Srednja vrijednost EQ-VAS iznosila je 66,17 (SD 23,09) u bolesnica i 83,99 (SD 16,42) u općoj populaciji (Tablica 10).

Statistički značajne razlike utvrđene su u svim dimenzijama EQ-5D-5L te na ljestvici EQ-VAS ($P < 0,01$ za sve usporedbe). Bolesnice su prijavljivale više razine problema u svim dimenzijama (Slika 4).

Među bolesnicama je najmanje oštećenje zabilježeno u dimenziji samozbrinjavanja (srednja razina 1,47), gdje više od dvije trećine ispitanica nije prijavilo nikakve poteškoće. Najveće oštećenje zabilježeno je u dimenzijama boli/neugode (2,12) i uobičajenih aktivnosti (2,12), a potom u dimenziji anksioznosti/depresije (2,08).

Tablica 10. Ishodi EQ-5D-5L^a u općoj ženskoj populaciji i u bolesnica s rakom dojke

Varijabla	Opća populacija ($n = 471$) srednja vrijednost (SD) ^c	Bolesnice ($n = 233$) srednja vrijednost (SD)	P^*
EQ-5D-5L indeks korisnosti	0,91 (0,14)	0,76 (0,19)	$< 0,01$
EQ-VAS ^b	83,99 (16,42)	66,17 (23,09)	$< 0,01$
Pokretljivost	1,30 (0,64)	1,91 (0,96)	$< 0,01$
Samozbrinjavanje	1,09 (0,35)	1,47 (0,75)	$< 0,01$
Uobičajene aktivnosti	1,22 (0,54)	2,12 (0,98)	$< 0,01$
Bol / neugoda	1,53 (0,77)	2,12 (0,89)	$< 0,01$
Anksioznost / depresija	1,46 (0,80)	2,08 (0,96)	$< 0,01$

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (SD)

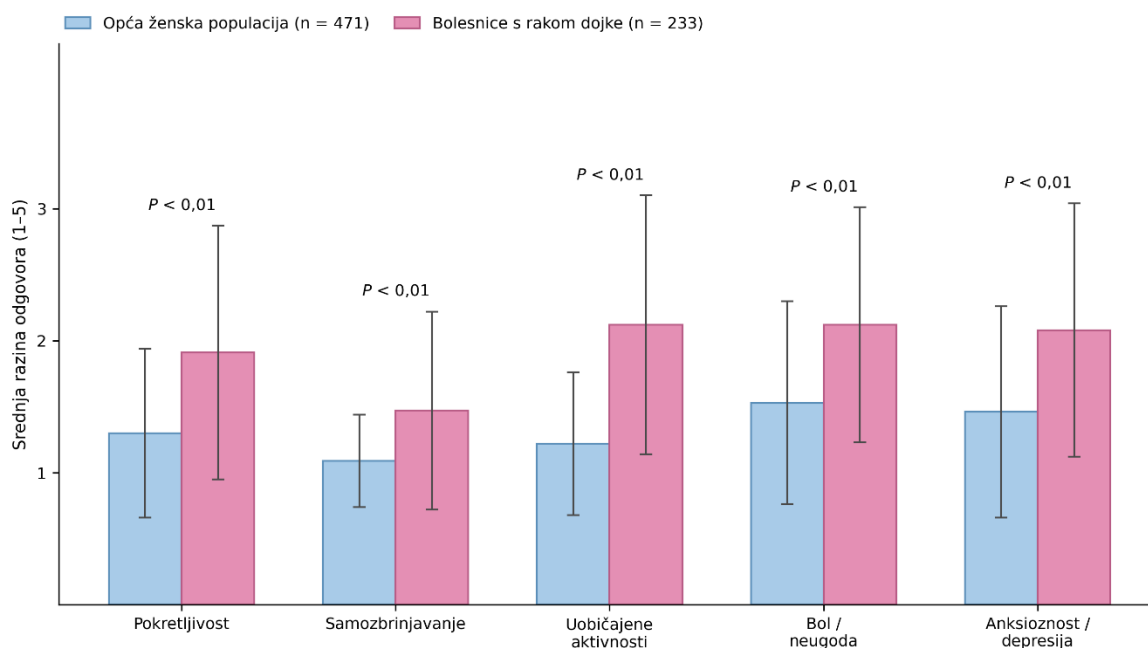
* Mann-Whitneyjev U-test

^a EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

^b EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

^c SD, *standard deviation*

Napomena: Podaci opće populacije preuzeti su iz prethodno objavljenoga reprezentativnog istraživanja hrvatske populacije, ograničenog na žene u dobi od 18 do 65 godina te su korišteni kao vanjski normativni komparator. Ispitanice iz opće populacije nisu regrutirane kao kontrolna skupina u ovom istraživanju, stoga se usporedba ne treba tumačiti kao uparena usporedba slučajeva i kontrola. Indeks korisnosti u obama skupinama podataka izveden je primjenom istoga slovenskog vrijednosnog skupa EQ-5D-5L. Dimenzije EQ-5D-5L prikazane su kao srednja razina odgovora na ljestvici od 1 do 5.



Slika 4. Razine odgovora po dimenzijama EQ-5D-5L u bolesnica s rakom dojke ($n = 233$) i u općoj ženskoj populaciji u dobi 18–65 godina ($n = 471$).

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija. Više vrijednosti označuju veću razinu problema.

Mann–Whitneyjev U-test korišten je za usporedbu skupina.

EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

4.2.2 Kvaliteta života prema dobi

Analiza stratificirana prema dobi pokazala je postupno smanjenje vrijednosti indeksa korisnosti s porastom dobi. Srednje vrijednosti smanjivale su se od 0,82 (SD 0,15) u najmlađoj skupini (24 – 43 godine) do 0,70 (SD 0,23) u najstarijoj skupini (60 – 65 godina), uz statističku značajnost (Kruskal–Wallis $\chi^2 = 10,38$; $P = 0,03$).

Vrijednosti EQ-VAS slijedile su sličan obrazac, smanjujući se od 72,00 do 62,54, no taj trend nije dosegao statističku značajnost ($\chi^2 = 8,35$; $P = 0,08$).

U svim dobnim skupinama vrijednosti indeksa korisnosti u bolesnica bile su niže od odgovarajućih vrijednosti u općoj populaciji (Tablica 11, Slika 5).

Tablica 11. EQ-5D-5L^a indeks korisnosti i EQ-VAS^b prema dobnim skupinama, u bolesnica i u općoj populaciji

Dobna skupina	Opća populacija <i>n</i>	Indeks korisnosti srednja vrijednost (SD) ^c	EQ-VAS srednja vrijednost (SD)	Bolesnice <i>n</i>	Indeks korisnosti srednja vrijednost (SD)	EQ-VAS srednja vrijednost (SD)
24 – 43	248	0,95 (0,10)	89,06 (13,61)	35	0,82 (0,15)	72,00 (25,08)
44 – 48	71	0,91 (0,14)	83,61 (16,51)	53	0,79 (0,15)	65,51 (24,40)
49 – 54	45	0,86 (0,16)	78,62 (16,88)	56	0,78 (0,17)	69,91 (19,41)
55 – 59	56	0,84 (0,16)	76,73 (15,81)	41	0,71 (0,22)	61,17 (25,50)
60 – 65	51	0,82 (0,21)	72,55 (19,11)	48	0,70 (0,23)	62,54 (21,10)
Kruskal–Wallis		$\chi^2 = 99,08$; $P < 0,01$	$\chi^2 = 141,83$; $P < 0,01$		$\chi^2 = 10,38$; $P = 0,03$	$\chi^2 = 8,35$; $P = 0,08$

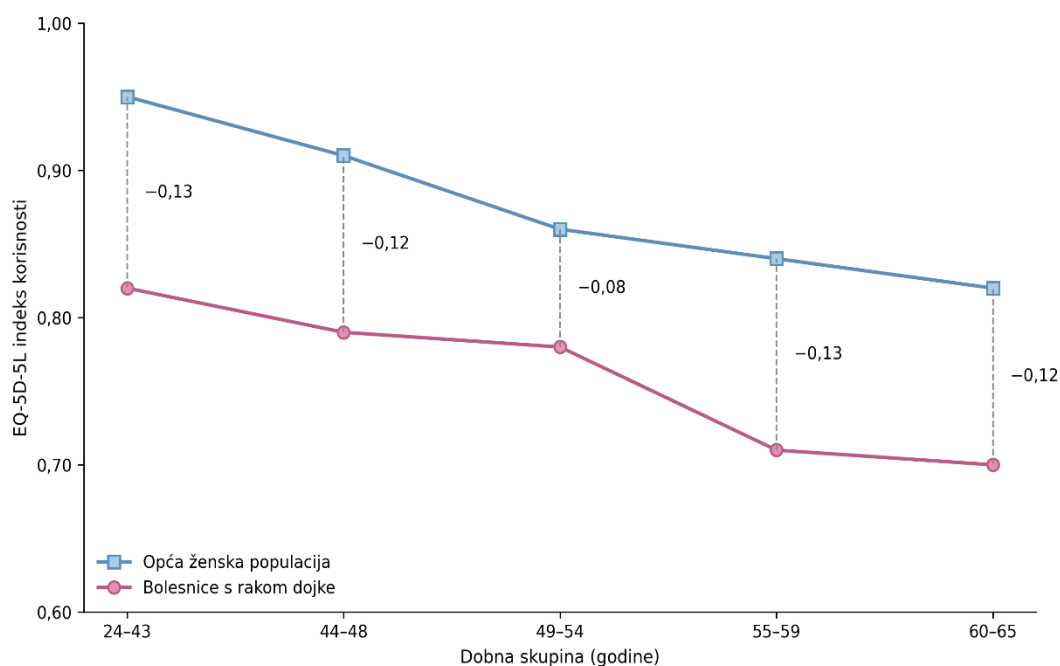
Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (SD)

Kruskal–Wallisov test korišten je za usporedbu vrijednosti među dobnim skupinama

^a EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

^b EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

^c SD, *standard deviation*



Slika 5. EQ-5D-5L indeks korisnosti prema dobnim skupinama u bolesnica s rakom dojke i u općoj ženskoj populaciji.

Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti.

Vrijednosti uz isprekidane linije označuju razliku u indeksu korisnosti između bolesnica i opće ženske populacije unutar pojedine dobne skupine.

EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

4.2.3 Kvaliteta života prema stadiju bolesti

Bolesnice s metastatskom bolešću imale su niže vrijednosti indeksa korisnosti (0,70; SD 0,21) i EQ-VAS (58,23; SD 24,16) u odnosu na bolesnice bez metastatske bolesti (0,77; SD 0,18, odnosno 67,96; SD 22,52). Obje su razlike bile statistički značajne ($P = 0,03$, odnosno $P = 0,01$) (Tablica 12).

Tablica 12. Kvaliteta života prema stadiju bolesti

Varijabla	Nemetastatska bolest ($n = 190$) srednja vrijednost (SD ^d)	Metastatska bolest ($n = 43$) srednja vrijednost (SD)	χ^2 (df = 1)	P^*
EQ-5D-5L ^b indeks korisnosti	0,77 (0,18)	0,70 (0,21)	4,93	0,03
EQ-VAS ^c	67,96 (22,52)	58,23 (24,16)	6,69	0,01
Tjelesna slika	31,35 (42,93)	32,34 (27,43)	0,02	0,90
Perspektiva budućnosti	41,18 (43,82)	36,43 (45,51)	1,13	0,29
Spolno funkcioniranje	27,69 (37,50)	20,54 (35,50)	3,27	0,07
Spolno uživanje	51,54 (47,65)	45,33 (48,51)	0,58	0,45
Nuspojave sustavnog liječenja	31,88 (26,26)	33,33 (34,89)	0,04	0,85
Uznemirenost zbog gubitka kose	37,98 (39,66)	41,98 (39,86)	0,26	0,61
Simptomi dojke	26,79 (25,92)	24,39 (25,23)	0,48	0,49
Simptomi ruke	34,28 (14,43)	29,20 (10,42)	1,03	0,31

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (SD)

* Kruskal–Wallisov test

^a EORTC QLQ-BR23, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23*

^b EQ-5D-5L, *EuroQol 5-Dimension 5-Level*

^c EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

^d SD, *standard deviation*

Napomena: Nazivnici za pojedine ljestvice EORTC QLQ-BR23^a razlikuju se zbog primjenjivosti čestica i potpunosti odgovora.

4.3 Kvaliteta života specifična za bolest – EORTC QLQ-BR23

4.3.1 Rezultati po ljestvicama

Rezultati po ljestvicama EORTC QLQ-BR23 upućuju na umjeren stupanj simptomatskog tereta i funkcionalnog oštećenja. Najizraženije funkcionalno oštećenje zabilježeno je na ljestvicama spolnog funkcioniranja (26,00; SD 24,15) i perspektive budućnosti (40,63; SD 31,40), a potom tjelesne slike (31,16; SD 29,80). Ljestvica spolnog uživanja iznosila je 50,00 (SD 35,30).

Među simptomatskim ljestvicama najviši rezultat zabilježen je za uznemirenost zbog gubitka kose (38,55; SD 39,39) i simptome ruke (33,24; SD 29,77), zatim za nuspojave sustavnog liječenja (32,33; SD 19,81) i simptome dojke (26,16; SD 25,65).

4.3.2 Rezultati po pojedinim česticama

Unutar ljestvice nuspojava sustavnog liječenja znatan je udio ispitanica prijavio simptome tijekom prethodnoga tjedna: suha usta 63 %, promijenjen okus hrane i pića 41 %, glavobolju 65 % i opću slabost 69 %. Valunge je u nekoj mjeri prijavilo 58 % ispitanica. Gubitak kose zabilježilo je 48 % ispitanica, a emocionalnu uznemirenost zbog gubitka kose gotovo 40 %.

Nezadovoljstvo vlastitim izgledom i smanjen osjećaj ženstvenosti u nekoj je mjeri prijavilo između 55 % i 62 % ispitanica. Nizak spolni interes i nisku spolnu aktivnost tijekom prethodna četiri tjedna prijavilo je po 84 % ispitanica, a smanjeno uživanje u spolnom odnosu 50 % spolno aktivnih ispitanica. Zabrinutost za vlastito zdravlje u budućnosti izrazile su gotovo dvije trećine ispitanica.

Tegobe ruke – bol, oteklinu ili ograničenje pokretljivosti – u nekoj je mjeri prijavilo približno 70 % ispitanica, a tegobe zahvaćene dojke približno 60 % (Tablica 13).

Tablica 13. Rezultati EORTC QLQ-BR23^a po česticama i ljestvicama

Čestica	Ljestvica (srednja vrijednost ± SD ^b)	Pitanje	Nimalo (%)	Malo (%)	Osjetno (%)	Vrlo mnogo (%)
1	Nuspojave sustavnog liječenja (32,33 ± 19,81)	Jesu li Vam usta bila suha?	37,29	33,90	23,73	5,08
2		Jesu li hrana i piće imali drukčiji okus nego inače?	59,32	21,61	14,83	4,24
3		Jesu li Vam oči bile bolne, nadražene ili suzne?	43,22	34,32	18,64	3,81
4		Jeste li gubili kosu?	51,71	19,23	12,39	16,67
5	Uznemirenost zbog gubitka kose (38,55 ± 39,39)	Jeste li bili uznemireni zbog gubitka kose? (ako je primjenjivo)	42,61	19,13	18,26	20,00
6		Jeste li se osjećali bolesno ili loše?	30,77	46,58	20,94	1,71
7		Jeste li imali valunge?	15,81	26,07	38,89	19,23
8		Jeste li imali glavobolju?	34,62	43,16	18,80	3,42
9	Tjelesna slika (31,16 ± 29,80)	Jeste li se osjećali tjelesno manje privlačno zbog bolesti ili liječenja?	44,02	29,49	18,38	8,12
10		Jeste li se osjećali manje ženstveno zbog bolesti ili liječenja?	43,59	30,77	17,52	8,12
11		Je li Vam bilo teško gledati sebe golu?	42,37	30,51	17,80	9,32
12		Jeste li bili nezadovoljni svojim tijelom?	38,46	35,90	16,67	8,97
13	Perspektiva budućnosti (40,63 ± 31,40)	Jeste li bili zabrinuti za svoje zdravlje u budućnosti?	10,30	26,61	37,77	25,32
14		U kojoj ste mjeri bili zainteresirani za spolnost? (prethodna 4 tjedna)	40,43	43,83	12,34	3,40
15		U kojoj ste mjeri bili spolno aktivni? (prethodna 4 tjedna)	40,95	43,10	13,79	2,16
16		Ako ste bili spolno aktivni: u kojoj Vam je mjeri spolni odnos bio ugodan?	21,64	28,36	28,36	21,64
17	Simptomi ruke (33,24 ± 29,77)	Jeste li imali bol u ruci ili ramenu?	29,49	29,49	27,35	13,68
18		Jeste li imali oteklu ruku ili šaku?	62,98	14,47	13,62	8,94
19		Je li Vam bilo teško podignuti ruku ili je pomicati u stranu?	41,10	25,85	21,19	11,86
20		Jeste li imali bol u području zahvaćene dojke?	36,75	41,45	15,38	6,41
21	Simptomi dojke (26,16 ± 25,65)	Je li područje zahvaćene dojke bilo oteklo?	69,79	15,74	9,36	5,11
22		Je li područje zahvaćene dojke bilo preosjetljivo?	40,85	30,21	17,02	11,91
23		Jeste li imali kožne tegobe u području zahvaćene dojke (svrbež, suhoća, ljuštenje)?	53,22	25,75	13,73	7,30

Podaci za ljestvice prikazani su kao srednja vrijednost ± SD

^a EORTC QLQ-BR23, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23*

^b SD, *standard deviation*

Napomena: Nazivnici po ljestvicama iznosili su: tjelesna slika $n = 227$; perspektiva budućnosti $n = 230$; spolno funkcioniranje $n = 229$; spolno uživanje $n = 133$; nuspojave sustavnog liječenja $n = 225$; uznemirenost zbog gubitka kose $n = 113$; simptomi dojke $n = 227$; simptomi ruke $n = 230$. Niži nazivnici za spolno uživanje i uznemirenost zbog gubitka kose posljedica su primjenjivosti tih čestica. Sve se čestice odnose na prethodni tjedan, osim čestica 14–16 koje se odnose na prethodna četiri tjedna.

4.3.3 Rezultati prema dobi

Spolno funkcioniranje i spolno uživanje značajno su se smanjivali s porastom dobi ($P = 0,01$ za obje ljestvice). Za ostale domene — tjelesnu sliku, perspektivu budućnosti, nuspojave sustavnog liječenja, uznemirenost zbog gubitka kose te simptome dojke i ruke — nisu utvrđene statistički značajne razlike prema dobi (svi $P > 0,05$) (Tablica 14).

Tablica 14. EORTC QLQ-BR23^a prema dobnim skupinama

Ljestvica	24–43 <i>n</i> / srednja vrijednost (SD ^b)	44–48 <i>n</i> / srednja vrijednost (SD)	49–54 <i>n</i> / srednja vrijednost (SD)	55–59 <i>n</i> / srednja vrijednost (SD)	60–65 <i>n</i> / srednja vrijednost (SD)	χ^2 (df = 4)	<i>P</i> *
Tjelesna slika	34 / 30,39 (29,86)	51 / 37,58 (33,06)	55 / 32,27 (26,98)	41 / 26,63 (29,53)	46 / 29,17 (29,59)	3,68	0,45
Perspektiva budućnosti	35 / 40,00 (30,03)	53 / 39,62 (34,00)	56 / 40,48 (30,95)	40 / 40,00 (28,44)	46 / 41,30 (31,57)	0,17	0,99
Spolno funkcioniranje	35 / 34,29 (27,10)	52 / 30,13 (24,49)	55 / 26,36 (23,50)	40 / 25,00 (20,67)	47 / 17,38 (22,78)	12,40	0,01
Spolno uživanje	22 / 63,64 (32,38)	32 / 57,29 (34,11)	32 / 48,96 (31,66)	25 / 52,00 (37,37)	22 / 27,27 (33,55)	13,48	0,01
Nuspojave sustavnog liječenja	34 / 29,13 (18,15)	51 / 26,89 (17,66)	53 / 36,57 (20,96)	41 / 36,59 (21,89)	46 / 31,16 (17,89)	8,28	0,08
Uznemirenost zbog gubitka kose	16 / 47,92 (40,31)	19 / 38,60 (40,47)	26 / 35,90 (38,78)	24 / 33,33 (39,32)	28 / 41,67 (41,20)	1,50	0,83
Simptomi dojke	35 / 21,90 (21,66)	52 / 26,12 (37,50)	55 / 30,15 (43,54)	40 / 28,13 (41,92)	45 / 23,89 (36,40)	0,83	0,94
Simptomi ruke	35 / 30,16 (40,69)	53 / 31,45 (45,94)	56 / 35,32 (45,69)	39 / 39,32 (42,73)	47 / 30,50 (38,45)	2,72	0,61

Podaci su prikazani kao *n* / srednja vrijednost (SD)

* Kruskal–Wallisov test

^a EORTC QLQ-BR23, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Module 23*

^b SD, *standard deviation*

4.4 Radna produktivnost

Među zaposlenim ispitanicama srednji ukupni gubitak radne produktivnosti iznosio je 43,9 % (SD 40,1; medijan 40; IQR 100), što odgovara 842,9 izgubljenih radnih sati godišnje po zaposlenoj bolesnici, odnosno 105 radnih dana.

Srednji apsentizam iznosio je 35,8 % (SD 44,6), srednji prezentizam 37,1 % (SD 30,5), a srednje ograničenje svakodnevnih aktivnosti 43,0 % (SD 26,0) (Tablica 15, Slika 6).

Promatrani zasebno, apsentizam je odgovarao 687 izgubljenih sati godišnje, a prezentizam 457 sati. Ukupni trošak izračunat je iz pokazatelja ukupnog gubitka produktivnosti kako bi se izbjeglo dvostruko brojanje tih dviju sastavnica.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u domenama WPAI:GH između bolesnika s metastatskom i bez metastatske bolesti ($P = 0,11-0,89$) ni među dobnim skupinama ($P = 0,54 - 0,89$).

Tablica 15. Ishodi WPAI:GH^c među zaposlenim bolesnicima

Domena	Skupina	<i>n</i>	Srednja vrijednost (SD ^b)	Medijan (IQR ^a)	Testna statistika	<i>P</i>
Apsentizam (%)	sve zaposlene	152	35,8 (44,6)	5 (100)		
	nemetastatska	136	33,7 (44,0)	5 (100)	$z = -1,61$	0,11*
	metastatska	16	53,3 (47,0)	12,5 (100)		
Prezentizam (%)	sve zaposlene	156	37,1 (30,5)	40 (50)		
	nemetastatska	140	36,5 (29,9)	40 (50)	$z = -0,66$	0,51*
	metastatska	16	42,5 (35,7)	40 (65)		
Ukupni gubitak radne produktivnosti (%)	sve zaposlene	165	43,9 (40,1)	40 (100)		
	nemetastatska	146	43,6 (40,3)	40 (100)	$z = -0,13$	0,89*
	metastatska	19	45,7 (41,1)	40 (100)		
Ograničenje svakodnevnih aktivnosti (%)	sve zaposlene	165	43,0 (26,0)	40 (40)		
	nemetastatska	146	42,3 (26,0)	40 (40)	$z = -1,03$	0,30*
	metastatska	19	48,4 (26,1)	50 (40)		
Apsentizam prema dobi	24 – 43	25	43,5 (45,7)	20 (100)	$\chi^2(4) = 3,11$	0,54 †
	44 – 48	43	27,7 (42,4)	0 (75)		
	49 – 54	42	38,1 (44,8)	12,5 (100)		
	55 – 59	23	30,0 (43,9)	0 (100)		
	60 – 65	19	45,8 (48,9)	20 (100)		

Domena	Skupina	<i>n</i>	Srednja vrijednost (SD ^b)	Medijan (IQR ^a)	Testna statistika	<i>P</i>
Prezentizam prema dobi	24 – 43	26	35,8 (31,9)	35 (70)	$\chi^2(4) = 1,11$	0,89 †
	44 – 48	43	33,5 (27,8)	30 (40)		
	49 – 54	44	38,6 (33,5)	40 (55)		
	55 – 59	24	38,8 (31,7)	40 (60)		
	60 – 65	19	41,6 (27,7)	40 (30)		
Ukupni gubitak produktivnosti prema dobi	24 – 43	28	45,7 (41,2)	40 (100)	$\chi^2(4) = 1,56$	0,82 †
	44 – 48	44	41,5 (38,9)	40 (100)		
	49 – 54	47	43,3 (40,7)	40 (100)		
	55 – 59	25	40,8 (41,5)	40 (100)		
	60 – 65	21	47,2 (39,1)	40 (100)		
Ograničenje aktivnosti prema dobi	24 – 43	28	37,5 (24,3)	40 (40)	$\chi^2(4) = 2,35$	0,67 †
	44 – 48	44	42,7 (25,1)	40 (40)		
	49 – 54	47	42,8 (28,7)	40 (40)		
	55 – 59	25	45,6 (28,6)	40 (40)		
	60 – 65	21	48,1 (21,4)	50 (40)		

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (SD) i medijan (IQR)

* Mann-Whitneyjev U-test

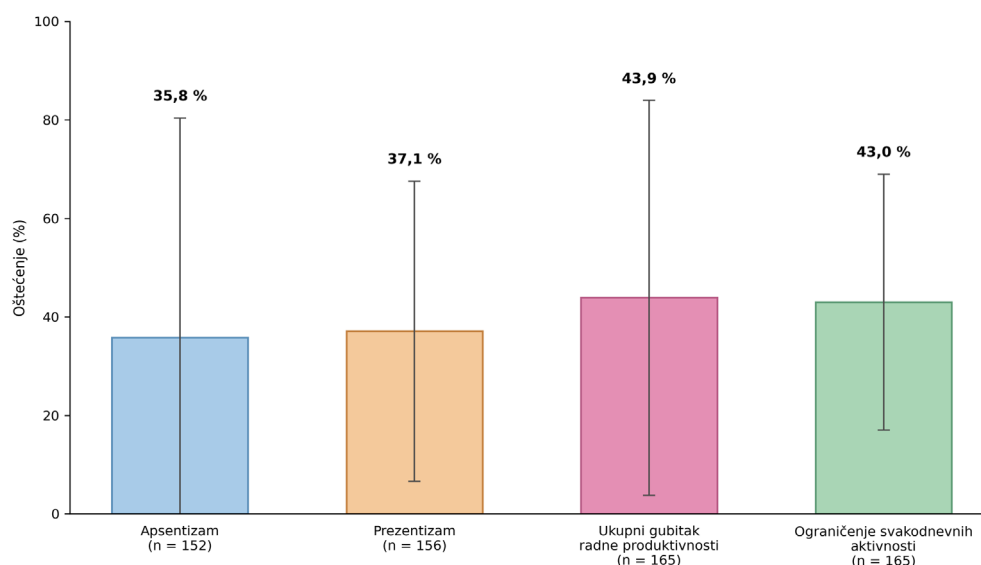
† Kruskal-Wallisov test

^a IQR, *interquartile range*

^b SD, *standard deviation*

^c WPAI:GH, *Work Productivity and Activity Impairment: General Health*

Napomena: Rezultati WPAI:GH izraženi su u postotcima od 0 do 100, pri čemu viši rezultat označuje veće oštećenje. Ukupni gubitak radne produktivnosti kombinira apsentizam i prezentizam prema standardnim pravilima bodovanja.



Slika 6. Domene WPAI:GH među zaposlenim bolesnicama s rakom dojke.

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija. Više vrijednosti označuju veće oštećenje radne produktivnosti odnosno svakodnevnih aktivnosti.

WPAI:GH, *Work Productivity and Activity Impairment: General Health*

4.5 Neformalna skrb

Primanje neformalne skrbi od članova obitelji ili prijatelja tijekom prethodnih 12 mjeseci prijavilo je 54,7 % ispitanica. Prosječan opseg primljene skrbi odgovarao je 22,5 radnih dana godišnje (SD 33,4; medijan 9; IQR 0 – 36).

Neformalna skrb bila je češća među bolesnicama s metastatskom bolešću (65,9 % u usporedbi s 52,1 %) i povezana s većim brojem dana skrbi (27,8 u usporedbi s 21,3 dana godišnje), no te razlike nisu bile statistički značajne ($P = 0,10$, odnosno $P = 0,23$). Prema dobnim skupinama nisu utvrđene značajne razlike ni za jedan od dvaju ishoda ($P > 0,60$) (Tablica 16).

Tablica 16. Primanje neformalne skrbi i procijenjen godišnji opseg skrbi

Mjera	Skupina	<i>n</i>	Srednja vrijednost (SD ^b) ili %	Medijan (IQR ^a)	Testna statistika	<i>P</i>
Primanje neformalne skrbi (%)	cijeli uzorak	236	54,7 %	—		
	nemetastatska	192	52,1 %	—	<i>z</i> = -1,66	0,10*
	metastatska	44	65,9 %	—		
	24 – 43	35	57,1 %	—	$\chi^2(4) = 2,26$	0,69†
	44 – 48	53	56,6 %	—		
	49 – 54	56	51,8 %	—		
	55 – 59	41	46,3 %	—		
	60 – 65	51	60,8 %	—		
Procijenjeni godišnji radni dani primljene skrbi	cijeli uzorak	236	22,5 (33,4)	9 (0 – 36)		
	nemetastatska	192	21,3 (32,2)	9 (0 – 36)	<i>z</i> = -1,19	0,23*
	metastatska	44	27,8 (37,1)	12 (0 – 36)		
	24 – 43	35	20,6 (31,4)	9 (0 – 36)	$\chi^2(4) = 1,43$	0,84†
	44 – 48	53	22,1 (32,7)	9 (0 – 36)		
	49 – 54	56	23,9 (35,8)	12 (0 – 90)		
	55 – 59	41	20,1 (33,6)	9 (0 – 90)		
	60 – 65	51	25,7 (34,1)	12 (0 – 90)		

Podaci su prikazani kao postotci (%) ili kao srednja vrijednost (SD) i medijan (IQR)

* Mann–Whitneyjev U-test

† Kruskal–Wallisov test

^a IQR, interquartile range

^b SD, standard deviation

Napomena: Neformalna skrb izvedena je iz samoprijavljene učestalosti skrbi tijekom prethodnih 12 mjeseci i pretvorena u godišnje radne dane uz pretpostavku od 2 sata po epizodi skrbi i osmosatnoga radnog dana. Nazivnici se razlikuju zbog neodgovaranja na pojedine čestice.

4.6 Neizravni teret bolesti

Presječno utvrđena razlika u indeksu korisnosti od 0,15 analizirana je kao gubitak od 0,15 godina života prilagođenih kvaliteti po bolesnici godišnje. Primjenom praga spremnosti na plaćanje od 17.000 EUR po godini života prilagođenoj kvaliteti, to odgovara monetiziranom gubitku kvalitete života od 2.550 EUR po bolesnici godišnje (približni 95 % CI 2.083 – 3.017 EUR).

Gubitak radne produktivnosti od 842,9 sati godišnje, vrednovan satnicom od 8,70 EUR, odgovarao je iznosu od 7.333 EUR po bolesnici godišnje (približni 95 % CI 6.311 – 8.355 EUR). Neformalna skrb u opsegu od 22,5 radnih dana godišnje odgovarala je iznosu od 1.566 EUR po bolesnici godišnje (približni 95 % CI 1.269 – 1.863 EUR).

Kada se monetizirani gubitak kvalitete života drži odvojenim od resursnih i oportunitetnih troškova, ekonomski neizravni troškovi iznosili su 8.899 EUR po bolesnici godišnje (približni 95 % CI 7.835–9.963 EUR). Zbrajanjem svih sastavnica u proširenom scenariju koji uključuje gubitak blagostanja dobiven je iznos od 11.449 EUR po bolesnici godišnje (približni 95 % CI 10.287–12.611 EUR) (Tablica 17).

Tablica 17. Sastavnice neizravnoga tereta bolesti po bolesnici godišnje

Sastavnica	Fizička mjera	Iznos (EUR)	Približni 95 % CI ^a (EUR)
Monetizirani gubitak kvalitete života	0,15 QALY ^b	2.550	2.083 – 3.017
Gubitak radne produktivnosti	842,9 sati (105 radnih dana)	7.333	6.311 – 8.355
Neformalna skrb	22,5 radnih dana	1.566	1.269 – 1.863
Ekonomski neizravni troškovi (produktivnost + neformalna skrb)		8.899	7.835 – 9.963
Prošireni scenarij uključujući gubitak blagostanja (svi navedeni zbrojevi)		11.449	10.287 – 12.611

Podaci su prikazani kao godišnji iznosi po bolesnici u EUR s pripadajućim približnim 95 % intervalima pouzdanosti (CI)

^a CI, *confidence interval*

^b QALY, *quality-adjusted life year*

Napomena: Monetizirani gubitak kvalitete života prikazan je odvojeno od ekonomskih neizravnih troškova jer se te dvije kategorije pojmovno mogu preklapati. Prošireni scenarij prikazan je kao dopunska procjena, a ne kao zbirna vrijednost namijenjena izravnoj usporedbi s ekonomskim troškovima.

Ekstrapolacijom na procijenjenih 7.500 žena radne dobi koje u Hrvatskoj žive s rakom dojke, prošireni scenarij odgovara ilustrativnoj nacionalnoj procjeni od približno 86 milijuna EUR godišnje (približni 95 % CI 77 – 95 milijuna EUR), što odgovara približno 0,11 % bruto domaćega proizvoda.

4.7 Analiza osjetljivosti

Deterministička jednosmjerna analiza osjetljivosti provedena je oko procjene proširenoga scenarija od 11.449 EUR po bolesnici godišnje, uz simetrična odstupanja od $\pm 25\%$ za svaki ulazni parametar (Tablica 18).

Najveći utjecaj po bolesnici imala je satna zarada, a zatim parametri povezani s produktivnošću, odnosno anualizacija oštećenja izmjerena instrumentom WPAI i godišnje radno vrijeme. Slijede prag spremnosti na plaćanje i trajanje epizode neformalne skrbi, koje su imale najmanji utjecaj.

Tablica 18. Deterministička jednosmjerna analiza osjetljivosti

Parametar	Vrijednost u osnovnom scenariju	Niski / visoki ulaz ($\pm 25\%$)	Niski scenarij	Visoki scenarij	Raspon
Satna zarada	8,70 EUR/h	6,53 / 10,88 EUR/h	9.224 EUR	13.674 EUR	4.450 EUR
Anualizacija oštećenja produktivnosti	100 % anualiziranoga gubitka	75 % / 125 %	9.616 EUR	13.282 EUR	3.666 EUR
Godišnje radno vrijeme	1.920 h	1.440 / 2.400 h	9.616 EUR	13.282 EUR	3.666 EUR
Prag spremnosti na plaćanje	17.000 EUR/QALY ^a	12.750 / 21.250 EUR/QALY	10.812 EUR	12.087 EUR	1.275 EUR
Trajanje epizode neformalne skrbi	2 h	1,5 / 2,5 h	11.058 EUR	11.841 EUR	783 EUR
Udio žena radne dobi (samo nacionalna procjena)	61 % petogodišnje prevalencije	45,75 % / 76,25 %	64,3 mil. EUR	107,2 mil. EUR	42,9 mil. EUR

^a QALY, *quality-adjusted life year*

Napomena: Osim za parametar udjela žena radne dobi, niski i visoki scenariji izraženi su u eurima po bolesnici godišnje. Parametar udjela žena radne dobi utječe isključivo na ilustrativnu nacionalnu procjenu. U retku o anualizaciji produktivnosti vrijednost od 125 % predstavlja multiplikator za ispitivanje otpornosti procjene, a ne trajanje oštećenja dulje od jedne godine.

4.8 Dodatne analize

4.8.1 Podskupinske analize

Uz analize prema dobi i stadiju bolesti prikazane u prethodnim poglavljima, provedene su i istraživačke podskupinske analize prema statusu liječenja i vremenu proteklom od dijagnoze (Tablica 19).

Ispitanice u aktivnom ili održavajućem liječenju imale su niži indeks korisnosti od onih koje su liječenje dovršile i nalazile se u praćenju (0,74 u usporedbi s 0,84; $P = 0,034$).

Prema vremenu od dijagnoze utvrđena je statistički značajna razlika u godišnjem trošku neformalne skrbi, koji je bio najviši u ispitanica s manje od dvije godine od dijagnoze i najniži u onih s više od pet godina (2.167 EUR u usporedbi s 833 EUR; $P < 0,001$).

Tablica 19. Istraživačke podskupinske analize

Podskupina	Ishod	Podatci po skupinama, n / srednja vrijednost (SD ^c)	<i>P</i>
Stadij bolesti	EQ-5D ^a indeks korisnosti	nemetastatska: n = 190, 0,77 (0,22); metastatska: n = 43, 0,70 (0,27)	0,029*
Stadij bolesti	EQ-VAS ^b	nemetastatska: n = 190, 67,96 (22,52); metastatska: n = 43, 58,23 (24,16)	0,010*
Stadij bolesti	Ograničenje aktivnosti (%)	nemetastatska: n = 146, 42,26 (26,04); metastatska: n = 19, 48,42 (26,09)	0,302*
Stadij bolesti	Godišnji trošak neformalne skrbi	nemetastatska: n = 190, 1.466 EUR (2.299); metastatska: n = 43, 1.984 EUR (2.538)	0,291*
Status liječenja	EQ-5D indeks korisnosti	dovršeno/praćenje: n = 34, 0,84 (0,14); aktivno/održavajuće: n = 199, 0,74 (0,24)	0,034*
Status liječenja	EQ-VAS	dovršeno/praćenje: n = 34, 70,62 (24,51); aktivno/održavajuće: n = 199, 65,41 (22,81)	0,171*
Status liječenja	Ograničenje aktivnosti (%)	dovršeno/praćenje: n = 24, 38,33 (25,99); aktivno/održavajuće: n = 141, 43,76 (26,06)	0,299*
Status liječenja	Godišnji trošak neformalne skrbi	dovršeno/praćenje: n = 34, 1.798 EUR (2.755); aktivno/održavajuće: n = 199, 1.521 EUR (2.277)	0,574*
Vrijeme od dijagnoze	EQ-5D indeks korisnosti	< 2 g.: n = 75, 0,80 (0,19); 2–5 g.: n = 91, 0,71 (0,26); > 5 g.: n = 66, 0,78 (0,24)	0,064†
Vrijeme od dijagnoze	EQ-VAS	< 2 g.: n = 75, 67,47 (24,03); 2–5 g.: n = 91, 64,90 (20,85); > 5 g.: n = 66, 66,53 (25,25)	0,317†
Vrijeme od dijagnoze	Ograničenje aktivnosti (%)	< 2 g.: n = 52, 42,50 (22,91); 2–5 g.: n = 66, 47,12 (27,83); > 5 g.: n = 46, 37,39 (26,45)	0,158†
Vrijeme od dijagnoze	Godišnji trošak neformalne skrbi	< 2 g.: n = 75, 2.167 EUR (2.618); 2–5 g.: n = 91, 1.607 EUR (2.316); > 5 g.: n = 66, 833 EUR (1.856)	< 0,001†

Podaci su prikazani kao n / srednja vrijednost (SD)

* Mann–Whitneyjev U-test

† Kruskal–Wallisov test

^a EQ-5D, *EuroQol 5-Dimension*

^b EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

^c SD, *standard deviation*

Napomena: Zbog malih veličina pojedinih podskupina ove se analize tumače oprezno i imaju istraživački karakter.

4.8.2 Analize prilagođene za kovarijate

Kao provjera unutarnje dosljednosti provedene su analize prilagođene za dob, stadij bolesti, status liječenja, vrijeme od dijagnoze, stupanj obrazovanja i ustanovu liječenja (Tablica 20). Rezultati tih modela nisu korišteni pri izvođenju procjena tereta bolesti.

Dob je bila neovisno povezana s nižim indeksom korisnosti ($-0,05$ po desetljeću; 95 % CI $-0,09$ do $-0,02$; $P = 0,005$), kao i aktivno ili održavajuće liječenje ($-0,09$; 95 % CI $-0,15$ do $-0,02$; $P = 0,009$). Visoko obrazovanje bilo je povezano s manjim ograničenjem svakodnevnih aktivnosti ($-11,02$ postotna boda; $P = 0,009$), a dulje vrijeme od dijagnoze s manjim izgledima za primanje neformalne skrbi (OR $0,85$ po godini; $P = 0,005$) i nižim troškom te skrbi (-176 EUR po godini; $p < 0,001$).

Tablica 20. Istraživački modeli prilagođeni za kovarijate

Zavisna varijabla	Kovarijata	Procjena (robustni 95 % CI ^a)	P
EQ-5D indeks korisnosti (n = 231)	dob (po 10 godina)	−0,05 (−0,09 do −0,02)	0,005
	metastatska bolest	−0,02 (−0,10 do 0,06)	0,615
	aktivno/održavajuće liječenje	−0,09 (−0,15 do −0,02)	0,009
	vrijeme od dijagnoze	−0,00 (−0,02 do 0,02)	0,934
	visoko obrazovanje	0,04 (−0,02 do 0,10)	0,158
	ustanova Split	−0,03 (−0,09 do 0,03)	0,403
EQ-VAS (n = 231)	dob (po 10 godina)	−2,67 (−7,29 do 1,95)	0,258
	metastatska bolest	−7,09 (−15,89 do 1,71)	0,114
	aktivno/održavajuće liječenje	−3,33 (−12,40 do 5,73)	0,471
	vrijeme od dijagnoze	0,15 (−0,97 do 1,26)	0,797
	visoko obrazovanje	0,76 (−5,69 do 7,21)	0,818
	ustanova Split	−4,69 (−11,05 do 1,67)	0,148
Ograničenje aktivnosti, % (n = 163)	dob (po 10 godina)	3,86 (−0,93 do 8,66)	0,114
	metastatska bolest	7,70 (−6,02 do 21,41)	0,271
	aktivno/održavajuće liječenje	0,77 (−10,78 do 12,32)	0,896
	vrijeme od dijagnoze	−1,79 (−3,51 do −0,08)	0,040
	visoko obrazovanje	−11,02 (−19,34 do −2,70)	0,009
	ustanova Split	−1,21 (−9,59 do 7,18)	0,778
Primanje neformalne skrbi (n = 231)	dob (po 10 godina)	OR ^b 1,00 (0,71 do 1,39)	0,982
	metastatska bolest	OR 2,33 (0,99 do 5,48)	0,053
	aktivno/održavajuće liječenje	OR 1,15 (0,56 do 2,36)	0,709
	vrijeme od dijagnoze	OR 0,85 (0,76 do 0,95)	0,005
	visoko obrazovanje	OR 0,93 (0,54 do 1,60)	0,782
	ustanova Split	OR 0,98 (0,58 do 1,68)	0,956
Trošak neformalne skrbi, EUR (n = 231)	dob (po 10 godina)	263,77 (−114,66 do 642,20)	0,172
	metastatska bolest	734,00 (−193,48 do 1661,47)	0,121
	aktivno/održavajuće liječenje	−535,98 (−1505,24 do 433,28)	0,278
	vrijeme od dijagnoze	−176,13 (−271,07 do −81,19)	< 0,001
	visoko obrazovanje	−128,06 (−760,17 do 504,05)	0,691
	ustanova Split	366,36 (−236,63 do 969,35)	0,234

Podaci su prikazani kao regresijski koeficijenti s robustnim 95 % intervalima pouzdanosti za kontinuirane ishode te kao omjeri izgleda (OR) s 95 % intervalima pouzdanosti za binarni ishod

^a CI, *confidence interval*

^b OR, *odds ratio*

Napomena: Primijenjeni su linearni modeli s robustnim standardnim pogreškama za kontinuirane ishode i logistička regresija za primanje neformalne skrbi.

4.8.3 Usporedba ispitanica prema potpunosti ispunjavanja modula

Radi procjene moguće pristranosti zbog neodgovaranja uspoređene su ispitanice koje su pojedini modul ispunile u cijelosti i one koje nisu (Tablica 21).

Utvrđene su dvije statistički značajne razlike. Ispitanice koje su u cijelosti ispunile module EQ-5D i neformalne skrbi češće su bile u aktivnom ili održavajućem liječenju (85,4 % u usporedbi s 63,6 %; $P = 0,002$). Ispitanice s potpunim podacima instrumenta WPAI češće su imale visoko obrazovanje (58,5 % u usporedbi s 27,8 %; $P = 0,013$). Prema dobi, vremenu od dijagnoze, stadiju bolesti i ustanovi liječenja razlike nisu bile statistički značajne.

Tablica 21. Usporedba ispitanica prema potpunosti ispunjavanja modula

Modul	Varijabla	Ispunile u cijelosti	Nisu ispunile	<i>P</i>
EQ-5D ^a / EQ-VAS ^b	dob, godine	n = 233, 51,43 (8,28)	n = 33, 50,73 (10,17)	0,988*
EQ-5D / EQ-VAS	vrijeme od dijagnoze, godine	n = 232, 3,86 (3,22)	n = 33, 4,91 (5,33)	0,724*
EQ-5D / EQ-VAS	metastatska bolest	43/233 (18,5 %)	8/33 (24,2 %)	0,429†
EQ-5D / EQ-VAS	aktivno/održavajuće liječenje	199/233 (85,4 %)	21/33 (63,6 %)	0,002†
EQ-5D / EQ-VAS	ustanova Split	131/232 (56,5 %)	14/29 (48,3 %)	0,403†
WPAI (apsentizam + prezentizam)	dob, godine	n = 147, 49,67 (7,47)	n = 18, 50,89 (9,42)	0,261*
WPAI (apsentizam + prezentizam)	vrijeme od dijagnoze, godine	n = 146, 3,64 (2,62)	n = 18, 3,38 (2,18)	0,858*
WPAI (apsentizam + prezentizam)	metastatska bolest	15/147 (10,2 %)	4/18 (22,2 %)	0,133‡
WPAI (apsentizam + prezentizam)	visoko obrazovanje	86/147 (58,5 %)	5/18 (27,8 %)	0,013†
WPAI (apsentizam + prezentizam)	aktivno/održavajuće liječenje	123/147 (83,7 %)	18/18 (100,0 %)	0,078‡
WPAI (apsentizam + prezentizam)	ustanova Split	75/146 (51,4 %)	11/18 (61,1 %)	0,435†
Neformalna skrb	dob, godine	n = 233, 51,43 (8,28)	n = 33, 50,73 (10,17)	0,988*
Neformalna skrb	metastatska bolest	43/233 (18,5 %)	8/33 (24,2 %)	0,429†
Neformalna skrb	aktivno/održavajuće liječenje	199/233 (85,4 %)	21/33 (63,6 %)	0,002†
Neformalna skrb	ustanova Split	131/232 (56,5 %)	14/29 (48,3 %)	0,403†

Podaci su prikazani kao *n* i srednja vrijednost (SD) za kontinuirane varijable te kao *n/N* (%) za kategorijske varijable

* Mann-Whitneyjev U-test – kontinuirane varijable

† hi-kvadrat test – kategorijske varijable kada su frekvencije odgovarajuće

‡ Fisherov egzaktni test – kategorijske varijable s malim frekvencijama

^a EQ-5D, *EuroQol 5-Dimension*

^b EQ-VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

^c SD, *standard deviation*

^d WPAI, *Work Productivity and Activity Impairment*

Napomena: Nazivnici se razlikuju među pojedinim varijablama zbog nedostajućih podataka.

Budući da broj pregledanih, kontaktiranih i bolesnica koje su odbile sudjelovanje nije bio dostupan, pristranost zbog odabira onih koje nisu sudjelovale nije bilo moguće kvantificirati.

5. RASPRAVA

5.1 Glavni nalazi

Ovo istraživanje pokazalo je da je rak dojke u žena radne dobi u Hrvatskoj povezan sa znatnim zdravstvenim i društveno-ekonomskim teretom koji nadilazi kliničke ishode bolesti. Utvrđeno je klinički relevantno smanjenje kvalitete života u odnosu na dobno usporedivu opću žensku populaciju u Hrvatskoj, izraženo funkcionalno i simptomatsko oštećenje u domenama specifičnim za bolest, znatan gubitak radne produktivnosti te široka uporaba neformalne skrbi.

Tri su nalaza posebno važna. Prvo, razlika u vrijednosti indeksa korisnosti od 0,15 znatno premašuje uobičajeno navođeni prag minimalno važne razlike od 0,05 do 0,08 (60, 61), čime nalaz prelazi iz kategorije statistički značajnog u kategoriju klinički značajnog rezultata. Drugo, pomak u odnosu na populacijsku normu podjednak je u svim dobnim skupinama, pa se smanjenje kvalitete života ne može pripisati samo starenju. Treće, ekonomski neizravni troškovi od 8.899 EUR po bolesnici godišnje pokazuju da posljedice bolesti opterećuju tržište rada i kućanstva, a ne samo zdravstveni sustav.

5.2 Kvaliteta života u odnosu na opću populaciju

Utvrđena vrijednost indeksa korisnosti od 0,76 smješta se u niži dio raspona objavljenoga u međunarodnoj literaturi. Sustavni pregled 79 istraživanja u kojima je primijenjen isti upitnik utvrdio je raspon od približno 0,58 do 0,99 u ranom stadiju bolesti te od 0,08 do 0,82 u uznapređovalom stadiju (70). Međutim tako širok raspon obuhvaća kohorte vrlo različitih obilježja pa se vrijednost dobivena u jednom istraživanju ne može pouzdano interpretirati bez uzimanja u obzir podataka o stadiju bolesti, fazi liječenja i primijenjenom vrijednosnom skupu.

Pri usporedbi s objavljenim vrijednostima potreban je oprez. Vrijednosti indeksa korisnosti ovise o nacionalnom vrijednosnom skupu, a empirijska istraživanja pokazuju da su različiti nacionalni skupovi međusobno povezani, ali ne i zamjenjivi (57). Zbog toga je usporedba s vlastitom nacionalnom normom metodološki pouzdanija od izravne usporedbe apsolutnih vrijednosti među istraživanjima iz različitih zemalja.

Upravo je ta usporedba i provedena u ovom istraživanju. Dobivena razlika od 0,15 u odnosu na hrvatsku žensku populaciju iste dobi dobiva dodatnu težinu u kontekstu činjenice da su normativne vrijednosti u zapadnoeuropskim zemljama razmjerno visoke – u nizozemskoj ženskoj populaciji zabilježena je srednja vrijednost od 0,911 (59) – pa i umjereno smanjenje u bolesnica može značiti znatan gubitak blagostanja.

Nalaz je usklađen s pristupom primijenjenim u susjednoj Sloveniji, gdje su objavljene normativne vrijednosti kvalitete života za opću populaciju (82), a istraživanje na bolesnicama s ranim rakom dojke pokazalo je statistički značajno odstupanje od tih normi koje se produbljuje tijekom prve godine praćenja (83). Zajedno, ta istraživanja upućuju na to da je populacijski referenciran pristup u zemljama srednje Europe izvediv i informativan.

5.3 Kvaliteta života specifična za bolest

Profil oštećenja utvrđen instrumentom EORTC QLQ-BR23 pokazuje da generička mjera ne zahvaća cjelinu tereta. Najizraženije oštećenje zabilježeno je u domenama spolnog funkcioniranja i perspektive budućnosti, koje generički instrument ne obuhvaća.

Rezultat na ljestvici spolnog funkcioniranja od 26 bodova, uz podatak da je 84 % ispitanica prijavilo nizak spolni interes i nisku spolnu aktivnost, odgovara nalazima iz literature. Meta-analiza presječnih istraživanja u azijskim populacijama također je spolno funkcioniranje i uživanje svrstala među najviše pogođene domene (72). Prevalencija spolne disfunkcije nakon raka dojke u pojedinim istraživanjima premašuje 70 % (79), a udio žena ispod kliničke granice za disfunkciju još je viši u kohortama s narušenom tjelesnom slikom (80). Usporedba dugoročno preživjelih s kontrolama iz opće populacije potvrđuje da poremećaji spolnog zdravlja mogu perzistirati godinama nakon dijagnoze (40). Njihova je etiologija multifaktorijalna te uključuje promjenu tjelesne slike, liječenjem izazvanu menopauzu i izravne posljedice endokrinoga liječenja (39).

Ta je domena posebno važna jer za nju postoje djelotvorne intervencije – lokalna nehormonska sredstva, fizikalna terapija zdjeličnoga dna i psihoseksualno savjetovanje, ali one se u praksi rijetko sustavno nude (81). Raskorak između postojanja problema i njegova zbrinjavanja stoga nije posljedica nedostatka terapijskih mogućnosti, nego upućuje na nedovoljnu primjenu dostupnih terapijskih mogućnosti u kliničkoj praksi.

Obrazac oštećenja u dimenzijama EQ-5D-5L, u kojem prednjače bol/neugoda i anksioznost/depresija, klinički je očekivan. Objašnjava ga niz prepoznatih kasnih posljedica liječenja: postmastektomijski bolni sindrom (37), kemoterapijom izazvana periferna neuropatija (38), artralgiya povezana s inhibitorima aromataze (21) te strah od povrata bolesti, koji ostaje prisutan i osam godina nakon dijagnoze (41). Tegobe povezane s gornjim ekstremitetima, koje je u nekoj mjeri prijavilo približno 70 % ispitanica, u skladu su s podacima o učestalosti limfedema i drugih posljedica zahvata na pazuhu (16).

5.4 Dob i kvaliteta života

Pad vrijednosti indeksa korisnosti s dobi, od 0,82 u najmlađoj do 0,70 u najstarijoj skupini, na prvi pogled upućuje na to da su starije bolesnice najopterećenija skupina. Međutim, takvo tumačenje bilo bi nepotpuno i zanemarilo bi dobno uvjetovane razlike u kvaliteti života prisutne i u općoj populaciji.

Vrijednosti kvalitete života smanjuju se s dobi i u općoj populaciji pa relevantna mjera nije apsolutna vrijednost, nego odstupanje od dobno odgovarajuće norme. U ovom istraživanju to je odstupanje bilo razmjerno ujednačeno kroz sve dobne skupine, u rasponu od 0,08 do 0,13 (Slika 5). Drugim riječima, teret povezan s bolešću prisutan je u cijelom rasponu radne dobi, a ne samo u starijih žena.

Taj je nalaz usklađen s prospektivnim kontroliranim istraživanjem u finskoj kohorti, koje je pokazalo strmiji pad i sporiji oporavak kvalitete života u mlađih žena, uz vrijednosti koje i deset godina nakon dijagnoze ostaju ispod razine dobno usklađene opće populacije (76). Sustavni pregledi također potvrđuju lošije ishode u mlađih preživjelih u odnosu na dobno usklađenu opću populaciju i na starije bolesnice, uz istaknute probleme prijevremene menopauze i plodnosti (77, 78).

Značajno smanjenje spolnog funkcioniranja i spolnog užitivanja s dobi vjerojatno odražava kumulativne učinke liječenja, menopauzalni status i promjenu doživljaja vlastitog tijela.

Financijske poteškoće, koje je prijavio znatan udio ispitanica, mogu predstavljati dodatni izvor psihosocijalnog opterećenja. Populacijsko istraživanje provedeno u Švedskoj pokazalo je da se dio dobrog učinka na kvalitetu života objašnjava upravo bolovanjem i nepovoljnom financijskom situacijom (74), što upućuje na međusobnu povezanost dobi, radnoga statusa i ekonomskih okolnosti u oblikovanju kvalitete života.

5.5 Stadij bolesti

Niže vrijednosti kvalitete života u bolesnica s metastatskom bolešću odgovaraju očekivanjima i podacima iz literature o većem simptomatskom teretu i lošijem funkcioniranju u uznapredovaloj bolesti (35). Slične razlike prema stadiju zabilježene su i u istraživanju iz regije jugoistočne Europe (36).

Izostanak statistički značajnih razlika u većini domena instrumenta EORTC QLQ-BR23 između bolesnica s metastatskom i bez metastatske bolesti vjerojatno je posljedica male veličine metastatske podskupine, zbog čega te rezultate treba tumačiti s oprezom.

Uočeni trendovi prema lošijem spolnom funkcioniranju i nižoj perspektivi budućnosti u metastatskoj skupini odgovaraju smjeru očekivanom na temelju literature.

Budući da je kod metastatske bolesti očuvanje kvalitete života izričito naveden cilj liječenja uz produljenje preživljenja i kontrolu simptoma (34), redovito praćenje simptoma i kvalitete života koje bolesnica sama prijavljuje u toj je skupini osobito opravdano jer omogućuje pravodobnu prilagodbu suportivne skrbi.

5.6 Radna produktivnost i bolovanje

Ukupni gubitak radne produktivnosti od 43,9 % viši je od vrijednosti objavljenih u većini usporedivih istraživanja. U longitudinalnom istraživanju bolesnica s rakom dojke godinu dana nakon operacije zabilježen je ukupni gubitak produktivnosti od približno 20 % (99). Razlika se dijelom objašnjava sastavom uzorka: u ovom istraživanju obuhvaćene su sve zaposlene bolesnice, uključujući one koje su u trenutku ispitivanja bile na bolovanju, dok su u pojedinim istraživanjima obuhvaćene samo one koje su se već vratile na posao.

Visok udio bolovanja u prethodnom tjednu, koji je iznosio 56 % zaposlenih ispitanica, metodološki je važan jer instrument WPAI:GH obuhvaća razdoblje od sedam dana. Tjedan u kojem je provedeno prikupljanje podataka mogao je obuhvatiti razdoblje u kojem je narušenost radne sposobnosti bila veća nego inače tijekom godine pa se dobiveni rezultat ne smije bez ograde pripisati cijeloj radnoj godini. Zbog toga su u analizu osjetljivosti uključeni scenariji s kraćim trajanjem oštećenja produktivnosti.

Usporedba s nacionalnim podacima pruža dodatni kontekst za interpretaciju dobivenih rezultata. Stopa zaposlenosti u uzorku bila je općenito usporediva s nacionalnim pokazateljima za žene (121), dok je zabilježena stopa bolovanja bila znatno viša od nacionalne stope privremene nesposobnosti za rad (122). Te usporedbe treba tumačiti oprezno jer nacionalni administrativni podaci nisu usklađeni s obilježjima ove kohorte prema dobi, spolu i dijagnozi.

Rezultati o korištenju bolovanja u skladu su s europskim istraživanjima. Francuska prospektivna multicentrična kohorta bolesnica s ranim rakom dojke utvrdila je da je 93 % bolesnica koristilo bolovanje, uz srednje trajanje od 186 dana u prvoj godini nakon dijagnoze te da se neizravni troškovi znatno razlikuju ovisno o metodi vrednovanja: 22.722 EUR po bolesnici metodom ljudskoga kapitala u usporedbi s 7.724 EUR metodom frikcijskih troškova (123). Ta razlika ilustrira da procjene neizravnih troškova ovise i o teretu bolesti i o metodološkom izboru.

Šire gledano, sustavni pregled europskih istraživanja pokazao je da se stopa povratka na posao kreće u vrlo širokom rasponu, od 39 % do 77 %, odnosno od 60 % do 92 % među ženama koje su bile zaposlene u vrijeme dijagnoze dok se medijan vremena od dijagnoze do povratka mjeri u godinama (101). Prepreke povratku na posao obuhvaćaju intenzitet liječenja, umor, ograničenja funkcioniranja te obilježja radnoga mjesta (12). Novije europske kohorte dodatno su rasvijetlile ulogu radnih uvjeta. Francuska kohortna analiza dvije godine nakon dijagnoze pokazala je da su fizički zahtjevniji radni položaji, rad u smjenama i izostanak dostatnoga tjednog odmora neovisno povezani s manjom vjerojatnošću povratka na posao (102), dok je druga francuska prospektivna studija potvrdila važnost kliničkih i organizacijskih odrednica (103).

Nalaz, da rehabilitacijske intervencije usmjerene na povratak na posao dosad nisu pokazale statistički značajan učinak na trajanje bolovanja (105), upućuje na to da se rješenje ne nalazi isključivo u pojedinačnim programima, nego i u prilagodbi radnih uvjeta i mehanizama postupnog povratka.

5.7 Neformalna skrb

Podatak da je više od polovice ispitanica primalo neformalnu skrb tijekom prethodne godine pokazuje da znatan dio potpore bolesnicama s rakom dojke pružaju članovi obitelji i druge bliske osobe izvan formalnog sustava skrbi. Iako takva skrb uglavnom nije obuhvaćena službenim evidencijama, ona ima mjerljivu ekonomsku vrijednost.

Procjena od 22,5 radnih dana godišnje, odnosno 1.566 EUR po bolesnici, dobivena je metodom ljudskog kapitala. Sustavni pregled 91 studije troška bolesti pokazao je da odabir metode vrednovanja bitno utječe na dobiveni iznos te da su najčešće primjenjivane metode oportunitetnog troška i zamjenskog dobra (108). Vrijeme skrbi u ovom je istraživanju izvedeno iz kategorija učestalosti uz pretpostavku o trajanju epizode, što je pristup u skladu s uvriježenim metodama, ali i dalje približan (106, 107).

Nalaz je osobito relevantan za zemlje srednje i istočne Europe, u kojima obitelj tradicionalno ima važnu ulogu u pružanju skrbi, osobito u uvjetima slabije dostupnosti formalnih usluga dugotrajne skrbi. Europski podaci pokazuju znatne razlike među zemljama u učestalosti i intenzitetu neformalne skrbi te povezanost jačih obiteljskih normi skrbi i slabije razvijenih formalnih sustava s intenzivnijim pružanjem skrbi (111).

Treba naglasiti i da neformalna skrb stvara posljedice i za osobe koje je pružaju. Europske analize pokazuju da njegovatelji oboljelih od raka mogu imati nižu kvalitetu života

i smanjenu radnu produktivnost (110), pri čemu se učinak na njegovatelja može razlikovati od učinka koji na njega ima sama bolest bliske osobe (109). Stvarni teret neformalne skrbi vjerojatno je stoga veći od vrijednosti vremena uloženog u skrb.

5.8 Tumačenje neizravnoga tereta

Ekonomski neizravni troškovi od 8.899 EUR po bolesnici godišnje potvrđuju obrazac opisan u europskoj literaturi, prema kojem neizravni troškovi kod raka dojke čine glavninu ukupnog tereta. Belgijska analiza koja je pratila troškove tijekom šest godina od dijagnoze utvrdila je da troškovi gubitka produktivnosti čine većinu ukupnog tereta, a troškovi zdravstvene skrbi znatno manji dio (94). Populacijske analize na razini Europske unije potvrđuju znatan udio neizravnih troškova u ukupnom ekonomskom teretu raka (92, 93).

U kontekstu srednje i istočne Europe, dosadašnje analize bile su pretežno usmjerene na gubitke zbog prijevremene smrtnosti (95). Ovo istraživanje nadopunjuje postojeća saznanja procjenom tereta bolesti među ženama koje rak dojke preživljavaju i nastavljaju živjeti s njegovim posljedicama, a njihov broj raste usporedno s poboljšanjem preživljenja.

Metodološki je važno da se monetizirani gubitak kvalitete života ne smije automatski pribrajati troškovima produktivnosti i neformalne skrbi. Instrument EQ-5D-5L obuhvaća uobičajene aktivnosti, bol/neugodu i anksioznost/depresiju, koje se pojmovno mogu preklapati s oštećenjem radne sposobnosti i s ovisnošću o tuđoj pomoći. Empirijsko istraživanje provedeno na velikom uzorku pokazalo je da znatan udio ispitanika pri vrednovanju zdravstvenih stanja spontano uračunava i posljedice po vlastiti dohodak (112), a klasična metodološka rasprava upozorava da vrednovanje zdravstvenih stanja i mjerenje troškova produktivnosti moraju biti međusobno usklađeni (113, 114).

Iz tog je razloga u ovom istraživanju kao primarna procjena društveno-ekonomskog tereta zadržan zbroj gubitka produktivnosti i neformalne skrbi, dok je iznos koji uključuje i monetizirani gubitak blagostanja prikazan odvojeno, kao prošireni scenarij. Takav postupak odgovara preporukama o prikazivanju društvenih posljedica uz posljedice za zdravstveni sektor (54) i metodi vrednovanja izgubljene proizvodnje primijenjenoj u ovom radu (90).

Analiza osjetljivosti pokazala je da je procjena najosjetljivija na satnu zaradu i na pretpostavku o trajanju oštećenja produktivnosti. To upućuje na to da su najveći izvori nesigurnosti vezani uz vrednovanje rada, a ne uz prag spremnosti na plaćanje ni uz pretpostavke o neformalnoj skrbi.

5.9 Implikacije za skrb tijekom i nakon primarnog liječenja

Utvrđeni obrazac oštećenja – bol, anksioznost i depresija, izrazito narušeno spolno funkcioniranje te ustrajne tegobe ruke – upućuje na potrebu za organiziranom skrbi nakon završetka primarnog liječenja, a ne samo za onkološkim nadzorom usmjerenim na otkrivanje povrata bolesti.

Međunarodne smjernice takvu skrb već preporučuju. Stručni konsenzus europskih onkoloških društava naglašava sustavno prepoznavanje kasnih tjelesnih i psihičkih posljedica te usmjeravanje bolesnica u odgovarajuće službe (42), a smjernice za skrb o preživjelim od raka dojke obuhvaćaju praćenje kasnih posljedica, spolno zdravlje i funkcionalne tegobe (43). Za psihičke tegobe postoje smjernice o zbrinjavanju anksioznosti i depresije u odraslih preživjelih od raka (124) te preporuke o strukturiranom probiru psihičke uznemirenosti (125).

Praktični mehanizam za povezivanje prepoznavanja i zbrinjavanja jest sustavno praćenje ishoda koje prijavljuje bolesnica. Europske smjernice preporučuju njihovu primjenu kroz kontinuum onkološke skrbi (63), a randomizirana ispitivanja pokazala su da elektroničko praćenje simptoma tijekom kemoterapije poboljšava tjelesno blagostanje i samoučinkovitost bez povećanja opterećenja sustava (64) te smanjuje simptomatski teret uz poboljšanje kvalitete života (65).

Takvi su modeli već uvedeni u rutinsku skrb u više europskih zdravstvenih sustava. Danski model praćenja temeljenoga na ishodima koje prijavljuje bolesnik djeluje kao osnova za organizaciju kontrolnih pregleda (126), a program daljinskoga praćenja simptoma uz potporu medicinskih sestara koordinatorica proveden je u 33 onkološka centra u Francuskoj i Belgiji (127). Multinacionalno randomizirano ispitivanje pokazalo je da dostupnost podataka o simptomima koje prijavljuje bolesnik poboljšava dosljednost ocjenjivanja toksičnosti u kliničkoj praksi (128).

Modeli praćenja koje vode medicinske sestre pokazali su se izvedivima i djelotvornima. Randomizirano ispitivanje faze III pokazalo je da program koji vode medicinske sestre, uz redovito prijavljivanje simptoma i usmjeravanje u odgovarajuće službe, poboljšava kvalitetu života specifičnu za rak dojke te smanjuje strah od povrata bolesti, anksioznost i depresiju u odnosu na praćenje koje vodi liječnik (129). Ranija europska ispitivanja pokazala su da se dio kontrolnih pregleda može sigurno zamijeniti telefonskim praćenjem koje vode medicinske sestre, bez pogoršanja kvalitete života (130).

Uvođenje takvih modela zahtijeva prilagodbu radnih postupaka i osposobljeno osoblje koje će pregledavati i djelovati na temelju prijavljenih ishoda, na što upozoravaju i europske politike u tom području (131).

5.10 Implikacije za zdravstvenu politiku

Značenje ovih nalaza nadilazi područje kliničke skrbi i obuhvaća šire društvene i zdravstveno-političke implikacije.

Ako se teret bolesti procjenjuje isključivo iz perspektive platitelja zdravstvene skrbi, znatan dio društveno-ekonomskih posljedica bolesti ostaje neobuhvaćen. Intervencije koje smanjuju rizik od povrata bolesti, toksičnost liječenja ili ustrajne simptome mogu stvarati društvenu vrijednost kroz očuvanu radnu sposobnost i smanjeno opterećenje njegovatelja, a taj se učinak pri užoj perspektivi ne bilježi. Referentni okviri za vrednovanje zdravstvenih tehnologija u pravilu polaze od uže perspektive (132), pa uključivanje neizravnih troškova i gubitaka blagostanja može biti osobito relevantno pri odlučivanju u zemljama srednje i istočne Europe, u kojima su sustavi potpore oboljelima slabije razvijeni.

To je važno i zato što se pristup novim onkološkim lijekovima u toj regiji razlikuje od zapadnoeuropskog. Analiza dostupnosti novih onkoloških lijekova u četirima zemljama srednje i istočne Europe pokazala je znatne razlike u odnosu na kliničku korist tih lijekova (133), a usporedne analize potvrđuju razlike u uspješnosti zdravstvenih sustava i raspodjeli resursa među europskim zemljama (134). Te su razlike u skladu sa širim nalazima o nejednakostima u onkološkoj skrbi i o nedovoljnoj zastupljenosti ishoda koje prijavljuje bolesnik u regiji (4, 13).

5.11 Snage istraživanja

Glavna snaga ovoga istraživanja je istodobna procjena kvalitete života i društveno-ekonomskog tereta u istoj kohorti, čime se izbjegava kombiniranje podataka iz različitih izvora i populacija.

Uzorak je razmjerno velik i multicentričan, a ispitanice su uključene u dvjema ustanovama koje liječe bolesnice iz svih hrvatskih regija, čime je osigurana zemljopisna raznolikost uzorka.

Primijenjeni su međunarodno prihvaćeni i validirani instrumenti, uz istodobnu upotrebu generičke i bolest-specifične mjere, čime je obuhvaćen i teret koji generička mjera ne obuhvaća.

Usporedba je provedena s nacionalnim populacijskim normama prikupljenim u reprezentativnom uzorku, uz primjenu istog vrijednosnog skupa na obje skupine, čime je omogućeno razlikovanje oštećenja povezanog s bolešću od pada kvalitete života koji se očekuje s dobi.

Naposljetku, monetizirani gubitak blagostanja prikazan je odvojeno od ekonomskih troškova, a nesigurnost procjena ispitana je unaprijed definiranom analizom osjetljivosti.

5.12 Ograničenja istraživanja

Presječni ustroj ne dopušta zaključivanje o uzročnosti niti praćenje promjena tijekom tijeka bolesti (135). Razlike utvrđene prema dobi i stadiju bolesti treba tumačiti kao razlike među skupinama u jednoj vremenskoj točki, a ne kao dokaz uzročne povezanosti.

Godišnje procjene troškova izvedene su iz sedmodnevnog razdoblja prisjećanja instrumenta WPAI:GH i iz presječnih vrijednosti indeksa korisnosti, pa predstavljaju približne procjene jednogodišnjega tereta, a ne stvarno praćene godišnje troškove. Visok udio bolovanja u tjednu prikupljanja podataka dodatno pojačava mogućnost da promatrani tjedan nije bio reprezentativan za cijelu godinu.

Razlika u indeksu korisnosti od 0,15 izvedena je iz izravne usporedbe ukupnih srednjih vrijednosti, bez dobne standardizacije. Budući da se dobna raspodjela bolesnica i referentne populacije razlikuje, dio te razlike može odražavati razliku u sastavu skupina. Dobno raslojena analiza pokazala je ujednačena odstupanja od 0,08 do 0,13, pa se procjena temeljena na ukupnoj razlici može smatrati gornjom granicom.

Gubitak radne produktivnosti procijenjen je među zaposlenim ispitanicama, dok je neformalna skrb procijenjena u cijelom uzorku. Zbroj tih sastavnica stoga počiva na različitim nazivnicima, što pri ekstrapolaciji na nacionalnu razinu može precijeniti ukupni teret jer nisu sve žene radne dobi s rakom dojke zaposlene.

Primijenjen je modul EORTC QLQ-BR23 bez pripadajućega temeljnog upitnika QLQ-C30, koji je predviđen kao njegova nadopuna. Zbog toga rezultati bolest-specifičnih ljestvica nisu popraćeni podacima o općim funkcijskim domenama i simptomima, čime je usporedivost s dijelom objavljenih istraživanja ograničena.

Instrument WPAI:GH mjeri oštećenje pripisano općem zdravlju, a ne posebno raku dojke. Iako su teški komorbiditeti, reumatološke bolesti i psihijatrijske dijagnoze bili kriterij isključenja, preostalo pripisivanje drugim zdravstvenim tegobama ne može se u potpunosti

isključiti. Hrvatski prijevod instrumenta nije formalno kognitivno validiran u bolesnica s rakom dojke.

Podaci o produktivnosti i neformalnoj skrbi bili su samoprijavljeni, što uvodi mogućnost pristranosti prisjećanja i prijavljivanja; ranija istraživanja pokazala su odstupanja između samoprijavljenog i u evidencijama zabilježenog bolovanja (100). Vrijeme neformalne skrbi procijenjeno je na temelju kategorija učestalosti uz pretpostavljene vrijednosti trajanja, što je pristup u skladu s uvriježenim metodama vrednovanja, ali i dalje približan (106, 107).

U istraživanje nisu uključene bolesnice koje su aktivno liječenje završile više od 24 mjeseca prije anketiranja pa nalazi ne opisuju dugoročno preživljenje izvan toga razdoblja. Ispitanice su regrutirane u dvjema ustanovama tercijarne razine, što može ograničiti prenosivost nalaza i dovesti do prekomjerne zastupljenosti bolesnica sa složenijim putovima liječenja. Nadalje, broj bolesnica procijenjenih za uključivanje, kontaktiranih bolesnica i onih koje su odbile sudjelovanje nije sustavno bilježen, zbog čega nije bilo moguće kvantificirati opseg potencijalne pristranosti odabira.

Neodgovaranje na pojedine module nije bilo posve slučajno: ispitanice koje su u cijelosti ispunile module EQ-5D i neformalne skrbi češće su bile u aktivnom liječenju, a one koje su ispunile modul WPAI češće su imale visoko obrazovanje. To je moglo utjecati na procjene temeljene na analizi dostupnih slučajeva.

Nepostojanje hrvatskoga vrijednosnog skupa za EQ-5D-5L dodatno je ograničenje, jer se procjene mogu razlikovati pri primjeni drugih nacionalnih vrijednosnih skupova (57). Slovenski vrijednosni skup metodološki je opravdan izbor, ali ne zamjenjuje nacionalni.

Pojedine podskupine bile su malobrojne, osobito skupina bolesnica s metastatskom bolešću, zbog čega je statistička snaga tih usporedbi ograničena. Podskupinske usporedbe nisu bile prilagođene za druge čimbenike pa se preostalo zbunjujuće djelovanje ne može isključiti. Više je domena kvalitete života ispitano bez formalne prilagodbe za višestruko testiranje, zbog čega te nalaze treba tumačiti kao nalaze koji stvaraju hipoteze.

Naposljetku, monetizirani gubitak kvalitete života pojmovno se može preklapati s troškovima produktivnosti i neformalne skrbi. Iz tog razloga prošireni zbroj treba tumačiti oprezno, a ekonomske neizravne troškove smatrati primarnim rezultatom koji izražava resursne i oportunitetne troškove.

5.13 Smjernice za buduća istraživanja

Uočena ograničenja istodobno upućuju na nekoliko smjerova za buduća istraživanja.

Longitudinalna istraživanja s praćenjem od dijagnoze potrebna su kako bi se opisale putanje kvalitete života i radne sposobnosti te utvrdila razdoblja najvećeg rizika. Povezivanje s administrativnim podacima o bolovanju i zaposlenosti omogućilo bi provjeru samoprijavljenih podataka te pouzdaniju procjenu gubitka radne produktivnosti i pripadajućih ekonomskih troškova.

Potrebno je istražiti i kako različiti putevi liječenja i profil toksičnosti oblikuju dugoročni teret bolesti. Zaostatna bolest nakon primarnog sustavnog liječenja povezana je s lošijim dugoročnim ishodima i s potrebom za intenzivnijim naknadnim liječenjem (26, 27, 28). Kako se takvi terapijski putevi odražavaju na trajanje izbivanja s posla i na dugoročnu radnu sposobnost, ostaje neistraženo.

Izrada hrvatskoga vrijednosnog skupa EQ-5D-5L uklonila bi jedno od glavnih metodoloških ograničenja i omogućila pouzdaniju usporedbu s međunarodnom literaturom.

Naposljetku, potrebna su pragmatična ispitivanja kojima bi se procijenilo poboljšavaju li putevi skrbi, utemeljeni na sustavnom praćenju ishoda koje prijavljuju bolesnice, njima važne zdravstvene ishode. Hibridna istraživanja djelotvornosti i implementacije trebala bi istodobno procijeniti prihvatljivost, dostupnost, pravednost i troškovnu učinkovitost takvih modela skrbi u stvarnim uvjetima rada onkoloških službi.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenoga istraživanja izvedeni su sljedeći zaključci.

1. Žene radne dobi s rakom dojke u Hrvatskoj imaju klinički značajno nižu kvalitetu života povezanu sa zdravljem u odnosu na dobno usporedivu opću žensku populaciju. Indeks korisnosti EQ-5D-5L iznosio je 0,76 u usporedbi s 0,91, a vrijednost EQ-VAS 66,2 u usporedbi s 84,0. Razlika u indeksu korisnosti od 0,15 premašuje uobičajeno navođeni prag minimalno važne razlike. Prva hipoteza time je potvrđena.
2. Smanjenje kvalitete života prisutno je u svim dimenzijama EQ-5D-5L, a najizraženije je u dimenzijama boli/neugode, uobičajenih aktivnosti i anksioznosti/depresije.
3. Procjena instrumentom EORTC QLQ-BR23 pokazala je izraženo oštećenje u domenama koje generička mjera ne obuhvaća, osobito u spolnom funkcioniranju i perspektivi budućnosti, uz znatan simptomatski teret vezan uz nuspojave sustavnog liječenja te simptome ruke i dojke.
4. Kvaliteta života smanjuje se s dobi, od indeksa korisnosti 0,82 u dobnoj skupini 24 – 43 godine do 0,70 u skupini 60 – 65 godina. Isti pad zabilježen je i u općoj populaciji, pa se on pripisuje starenju. Pomak između dviju krivulja podjednak je u svim dobnim skupinama i predstavlja dodatno smanjenje kvalitete života koje se pripisuje bolesti.
5. Bolesnice s metastatskom bolešću imaju nižu kvalitetu života od bolesnica bez metastatske bolesti, i prema indeksu korisnosti (0,70 u usporedbi s 0,77) i prema ljestvici EQ-VAS (58,2 u usporedbi s 68,0). Druga hipoteza time je potvrđena u neprilagođenim usporedbama, i za dob i za stadij bolesti. Valja napomenuti da razlika prema stadiju bolesti nije zadržala statističku značajnost u modelu prilagođenom za dob, status liječenja i vrijeme od dijagnoze, što je vjerojatno posljedica male veličine metastatske podskupine.
6. Radna produktivnost znatno je narušena. Ukupni gubitak radne produktivnosti među zaposlenim bolesnicama iznosio je 43,9 %, što odgovara 842,9 izgubljenih radnih sati godišnje po bolesnici. Više od polovice zaposlenih ispitanica bilo je na bolovanju tijekom promatranog tjedna.
7. Neformalnu skrb članova obitelji ili prijatelja primalo je 54,7 % ispitanica, u prosječnom opsegu od 22,5 radnih dana godišnje.

8. Ekonomski neizravni troškovi, koji obuhvaćaju gubitak radne produktivnosti i neformalnu skrb, iznose 8.899 EUR po bolesnici godišnje. Monetizirani gubitak kvalitete života iznosi dodatnih 2.550 EUR godišnje i prikazan je odvojeno kako bi se izbjeglo dvostruko brojanje. Treća hipoteza time je potvrđena.
9. Ekstrapolacijom na procijenjenih 7.500 žena radne dobi koje u Hrvatskoj žive s rakom dojke, prošireni scenarij odgovara ilustrativnoj nacionalnoj procjeni od približno 86 milijuna EUR godišnje.
10. Rezultati pokazuju da posljedice raka dojke u žena radne dobi nadilaze zdravstveni sustav i zahvaćaju radnu sposobnost, kućanstva i širu društvenu dobrobit. To opravdava primjenu društvene perspektive pri planiranju suportivne skrbi, rehabilitacije i vrednovanju zdravstvenih tehnologija.
11. Utvrđeni obrazac oštećenja upućuje na potrebu uvođenja strukturirane skrbi tijekom i nakon primarnog liječenja, koja obuhvaća sustavno praćenje ishoda koje prijavljuje bolesnica, probir psihičke uznemirenosti, zbrinjavanje simptoma, rehabilitaciju te savjetovanje o spolnom zdravlju.
12. Ovo istraživanje donosi prve hrvatske referentne podatke o kvaliteti života žena radne dobi s rakom dojke, uspoređene s nacionalnim populacijskim normama te prvu procjenu neizravnog društvenog tereta bolesti u toj populaciji.

7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Kvaliteta života i društveni teret raka dojke u žena radne dobi u Hrvatskoj

Uvod: Rak dojke najčešća je zloćudna bolest žena, a napredak liječenja doveo je do produljenja životnog vijeka oboljelih i do izlječenja u dijela bolesnica, pa sve više žena živi s bolešću i nakon nje. U žena radne dobi posljedice bolesti zahvaćaju radnu sposobnost, obiteljske uloge i ekonomsku sigurnost kućanstva. U Hrvatskoj dosad nije provedeno istraživanje koje bi kvalitetu života tih bolesnica usporedilo s nacionalnim populacijskim normama niti procijenilo društveni teret bolesti.

Ciljevi: Procijeniti kvalitetu života povezanu sa zdravljem u žena radne dobi s rakom dojke u Hrvatskoj, usporediti je s dobno usporedivom općom ženskom populacijom, ispitati razlike prema dobi i stadiju bolesti te procijeniti radnu produktivnost, uporabu neformalne skrbi i pripadajući neizravni ekonomski teret.

Ispitanici i postupci: Provedeno je multicentrično presječno istraživanje tijekom 2024. godine na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split i Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. Uključena je 271 žena u dobi od 18 do 65 godina s potvrđenim rakom dojke, u ambulantnoj onkološkoj skrbi. Primijenjeni su upitnici EQ-5D-5L, EORTC QLQ-BR23 i WPAI:GH te pitanja o neformalnoj skrbi. Indeks korisnosti izračunat je slovenskim vrijednosnim skupom, a usporedba je provedena s hrvatskim populacijskim normama iz 2022. godine. Neizravni troškovi procijenjeni su metodom ljudskog kapitala, a gubitak kvalitete života monetiziran je pragom spremnosti na plaćanje od 17.000 EUR po QALY-ju.

Rezultati: Srednji indeks korisnosti iznosio je 0,76 u bolesnica u usporedbi s 0,91 u općoj populaciji, a EQ-VAS 66,2 u usporedbi s 84,0 ($P < 0,01$). Kvaliteta života smanjivala se s dobi (0,82 do 0,70; $P = 0,03$) i bila je niža u metastatskoj bolesti (0,70 u usporedbi s 0,77; $P = 0,03$). Najizraženije oštećenje prema EORTC QLQ-BR23 zabilježeno je u spolnom funkcioniranju i perspektivi budućnosti. Ukupni gubitak radne produktivnosti iznosio je 43,9 %, a neformalnu skrb primalo je 54,7 % ispitanica. Ekonomski neizravni troškovi iznosili su 8.899 EUR po bolesnici godišnje, uz dodatnih 2.550 EUR monetiziranoga gubitka kvalitete života.

Zaključci: Rak dojke u žena radne dobi u Hrvatskoj povezan je s klinički značajnim smanjenjem kvalitete života i znatnim društvenim teretom. Rezultati upućuju na potrebu uvođenja strukturirane skrbi tijekom i nakon primarnog liječenja i primjenu društvene perspektive u zdravstvenoj politici.

Ključne riječi: rak dojke; kvaliteta života povezana sa zdravljem; EQ-5D-5L; EORTC QLQ-BR23; populacijske norme; radna produktivnost; neformalna skrb; društveni teret bolesti; žene radne dobi; Hrvatska

8. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Kako rak dojke utječe na život i rad žena radne dobi u Hrvatskoj

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena. Zahvaljujući boljem otkrivanju i liječenju, sve više žena bolest preživljava i živi dugo nakon liječenja. Mnoge su još u radnoj dobi, pa bolest utječe i na posao, obitelj i financije kućanstva.

Htjeli smo saznati koliko je velik taj teret u Hrvatskoj. Uključili smo 271 ženu u dobi od 18 do 65 godina koje se liječe od raka dojke u bolnicama u Splitu i Zagrebu. Zamolili smo ih da ispune upitnike o svom zdravlju, svakodnevnom životu, radu i pomoći koju dobivaju od obitelji.

Odgovore smo usporedili s odgovorima žena iste dobi iz opće populacije, koje nemaju rak dojke. Rezultati su pokazali da žene s rakom dojke svoje zdravlje ocjenjuju znatno lošijim. Najviše su ih mučile bol, teškoće u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti te tjeskoba i potištenost. Također su često imale tegobe s rukom i dojkom, promjene u doživljaju vlastitog tijela i teškoće u intimnom životu, kao i zabrinutost za budućnost.

Bolest je znatno utjecala i na rad. Zaposlene su žene, zbog izostanaka s posla i smanjene učinkovitosti dok rade, izgubile u prosjeku oko 105 radnih dana godišnje. Više od polovice sudionica dobivalo je redovitu pomoć od članova obitelji ili prijatelja.

Kada se sve to izrazi u novcu, teret koji rak dojke stvara izvan zdravstvenog sustava iznosi oko 8.900 eura po bolesnici godišnje. Uračuna li se i vrijednost izgubljene kvalitete života, iznos raste na oko 11.400 eura, što na razini cijele Hrvatske odgovara iznosu od približno 86 milijuna eura godišnje.

Zaključak je da posljedice raka dojke traju i nakon završetka liječenja te da pogađaju i obitelji i gospodarstvo. Zbog toga bi u skrb nakon liječenja trebalo redovito uključiti provjeru tegoba koje žene same prijavljuju, psihološku podršku, rehabilitaciju, savjetovanje o intimnom zdravlju i pomoć pri povratku na posao.

9. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

Health-related quality of life and societal burden of breast cancer among working-age women in Croatia

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy in women. In those of working age, its consequences extend to work capacity, family roles and household economic security. No previous Croatian study has compared their quality of life with national population norms or estimated the societal burden of the disease.

Objectives: To assess health-related quality of life in working-age women with breast cancer in Croatia, compare it with an age-matched female general population, examine differences by age and disease stage, and estimate work productivity, informal care use and the associated indirect economic burden.

Subjects and methods: A multicentre cross-sectional study was conducted during 2024 at University Hospital Centre Split and the University Hospital for Tumours, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, including 271 women aged 18 to 65 years with confirmed breast cancer in outpatient oncology care. The EQ-5D-5L, EORTC QLQ-BR23 and WPAI:GH were administered, together with items on informal care. Utility values were derived using the Slovenian value set and compared with Croatian population norms collected in 2022. Indirect costs were estimated using the human-capital approach, and quality-of-life loss was monetised at EUR 17,000 per QALY.

Results: Mean utility was 0.76 in patients versus 0.91 in the general population, and mean EQ-VAS 66.2 versus 84.0 ($P < 0.01$). Quality of life declined with age (0.82 to 0.70; $P = 0.03$) and was lower in metastatic disease (0.70 versus 0.77; $P = 0.03$). On the EORTC QLQ-BR23, impairment was most pronounced in sexual functioning and future perspective. Overall work productivity loss was 43.9 %, and 54.7 % received informal care. Economic indirect costs amounted to EUR 8,899 per patient-year, with a further EUR 2,550 of monetised quality-of-life loss.

Conclusions: Breast cancer among working-age women in Croatia is associated with a clinically meaningful reduction in quality of life and a substantial societal burden. These findings support structured survivorship care and a societal perspective in health policy.

Keywords: breast cancer; health-related quality of life; EQ-5D-5L; EORTC QLQ-BR23; population norms; work productivity; informal care; societal burden of disease; working-age women; Croatia

10. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

How breast cancer affects the lives and work of working-age women in Croatia

Breast cancer is the most common cancer in women. Thanks to earlier detection and better treatment, more women survive and live for many years afterwards. Many are still of working age, so the illness affects their work, family and household finances.

We wanted to find out how large that burden is in Croatia. We included 271 women aged 18 to 65 treated for breast cancer at hospitals in Split and Zagreb, who completed questionnaires about their health, daily life, work and the help they receive from family.

We compared their answers with those of women of the same age from the general population without breast cancer. Women with breast cancer rated their health considerably worse. They were most affected by pain, difficulty with everyday activities, and anxiety and depressed mood. They also frequently reported problems with the arm and the breast, changes in how they see their own body, difficulties with intimacy, and worry about the future.

The illness also affected work. Because of absence and reduced effectiveness while working, employed women lost on average about 105 working days per year. More than half received regular help from family or friends.

Expressed in monetary terms, the burden that breast cancer creates outside the health system amounts to approximately EUR 8,900 per patient each year. Including the value of lost quality of life, this rises to about EUR 11,400, which across Croatia corresponds to an estimated EUR 86 million a year.

These findings show that the effects of breast cancer continue after treatment ends and affect families and the wider economy. Care after treatment should therefore routinely include checking the symptoms women report themselves, psychological support, rehabilitation, advice on sexual health, and help with returning to work.

11. LITERATURA

1. Kim J, Harper A, McCormack V, Sung H, Houssami N, Morgan E i sur. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med.* 2025;31:1154-62.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I i sur. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-63.
3. European Commission, Joint Research Centre. Breast cancer in the EU: 2022 [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2023 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2024-01/jrc_Breast_cancer_2022_Oct_2023.pdf
4. Lawler M, Davies L, Oberst S, Oliver K, Eggermont A, Schmutz A i sur. European Groundshot — addressing Europe's cancer research challenges: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2023;24:e11–e56.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Rak u Hrvatskoj 2023./2024. [Internet]. Šekerija M, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2026 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj/>
6. Šupe Parun A, Čukelj P, Tešić V, Jelavić M, Brkljačić B. Results of the National Breast Cancer Screening Program in Croatia (2006-2016). *Croat Med J.* 2022;63:326-34.
7. Kelava I, Tomičić K, Kokić M, Ćorušić A, Planinić P, Kirac I i sur. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J.* 2012;53:100-8.
8. OECD, European Commission. EU Country Cancer Profile: Croatia 2025 [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2025 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: https://www.oecd.org/en/publications/eu-country-cancer-profile-croatia-2025_46c5e70c-en.html
9. Balorda L, Lisica-Šikić N, Balorda A, Tešić V. Breast cancer in reproductive-age women in Croatia: trends, demographic shifts, and correlation with human development index. *Front Public Health.* 2026;14:1786135.
10. Nardin S, Mora E, Varughese FM, D'Avanzo F, Vachanaram AR, Rossi V i sur. Breast cancer survivorship, quality of life, and late toxicities. *Front Oncol.* 2020;10:864.
11. Sperlich S, Noeres D, Holthausen-Markou S, Park-Simon TW, Sahiti E, Geyer S. Social participation of women with breast cancer compared to the general population 5 years after primary surgery. *Support Care Cancer.* 2024;32:566.
12. Islam T, Dahlui M, Majid HA, Nahar AM, Mohd Taib NA, Su TT; MyBCC study group. Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Public Health.* 2014;14:S8.
13. Coppini V, Ferraris G, Ferrari MV, Dahò M, Kirac I, Renko I i sur. Patients' perspectives on cancer care disparities in Central and Eastern European countries. *Front Oncol.* 2024;14:1420178.
14. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ i sur. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35:159-82.
15. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E i sur.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387:9-20.
16. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:500-15.
17. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ i sur.; FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week

- versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1613-26.
18. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D i sur. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98.
 19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386:1341-52.
 20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022;23:382-92.
 21. Bae K, Lamoury G, Carroll S, Morgia M, Lim S, Baron-Hay S i sur. Comparison of the clinical effectiveness of treatments for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: a systematic review with network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103898.
 22. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P i sur. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24:77-90.
 23. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS i sur. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol*. 2024;42:987-93.
 24. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D i sur. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2024;390:1080-91.
 25. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A i sur. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2025;36:149-57.
 26. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N i sur. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-72.
 27. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC i sur. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
 28. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M i sur.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:617-28.
 29. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M i sur.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:1529-41.
 30. Ueno NT, Cottone F, Dunton K, Jacot W, Yamashita T, Sohn J i sur. Patient-reported outcomes from DESTINY-Breast04: trastuzumab deruxtecan versus physician's choice of chemotherapy in patients with HER2-low mBC. *Oncologist*. 2025;30:oyaf048.
 31. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S i sur.; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:556-67.

32. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Puzstai L, Kümmel S i sur.; KEYNOTE-522 Investigators. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2024;391:1981-91.
33. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P i sur.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:2394-405.
34. de Azambuja E, Barrios CH, Bartsch R, Curigliano G, Dent R, Gennari A i sur.; ESMO Guidelines Committee. Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2026;37:1203-19.
35. Ecclestone C, Chow R, Pulenzas N, Zhang L, Leahey A, Hamer J i sur. Quality of life and symptom burden in patients with metastatic breast cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24:4035-43.
36. Milovic M, Tamas T, Kolarov Bjelobrk I, Crnobrnja V, Stojic Milosavljevic A, Paut Kusturica M. Health-related quality of life in different stages of breast cancer in Serbia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28:3745-51.
37. Salati SA, Alsulaim L, Alharbi MH, Alharbi NH, Alsenaid TM, Alaodah SA i sur. Postmastectomy pain syndrome: a narrative review. *Cureus*. 2023;15:e47384.
38. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL i sur. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38:3325-48.
39. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med*. 2011;8:294-302.
40. Smedsland SK, Vandraas KF, Falk RS, Horn J, Reidunsdatter RJ, Kiserud CE i sur. Sexual health in long-term breast cancer survivors: a comparison with female population controls from the HUNT study. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;201:479-88.
41. Vandraas K, Reinertsen KV, Smedsland S, Bøhn S, Kiserud C, Falk RS i sur. Fear of cancer recurrence eight years after early-stage breast cancer — results from a national survey. *Acta Oncol*. 2023;62:635-41.
42. Vaz-Luis I, Masiero M, Cavaletti G, Cervantes A, Chlebowski RT, Curigliano G i sur. ESMO expert consensus statements on cancer survivorship: promoting high-quality survivorship care and research in Europe. *Ann Oncol*. 2022;33:1119-33.
43. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL i sur. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:43-73.
44. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403-9.
45. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life: a conceptual model of patient outcomes. *JAMA*. 1995;273:59-65.
46. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *J Nurs Scholarsh*. 2005;37:336-42.
47. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ i sur. 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;85:365-76.
48. Sprangers MAG, Groenvold M, Arraras JJ, Franklin J, te Velde A, Muller M i sur. The European Organization 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.
49. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A; EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 scoring manual [Internet]. 3. izd. Bruxelles: European

- Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>
50. Tan ML, Idris DB, Teo LW, Loh SY, Seow GC, Chia YY i sur. Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2014;1:22-32.
 51. EORTC Quality of Life Group. Breast cancer (update of QLQ-BR23): QLQ-BR42 [Internet]. Bruxelles: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2021 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://qol.eortc.org/questionnaire/update-qlq-br23/>
 52. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D i sur. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20:1727-36.
 53. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument [Internet]. Rotterdam: EuroQol Research Foundation; 2019 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides/>
 54. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M i sur. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316:1093-103.
 55. Ribarić E, Velić I, Bobinac A. Monetary value of health — a practical decision-making framework combining equity considerations and WTP. *Eur J Health Econ*. 2025;26:183-98.
 56. Prevolnik Rupel V, Ogorevc M. EQ-5D-5L value set for Slovenia. *Pharmacoeconomics*. 2023;41:1515-24.
 57. Liu L, Li S, Wang M, Chen G. Comparison of EQ-5D-5L health state utilities using four country-specific tariffs on a breast cancer patient sample in mainland China. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1049-56.
 58. Bobinac A. Access to healthcare and health literacy in Croatia: empirical investigation. *Healthcare (Basel)*. 2023;11:1955.
 59. Clarijs ME, Kregting LM, van Ravesteijn NT, Koppert LB, Korfage IJ. Health-related quality of life using the EQ-5D-5L: normative utility scores in a Dutch female population. *Qual Life Res*. 2023;32:373-81.
 60. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
 61. McClure NS, Sayah FA, Xie F, Luo N, Johnson JA. Instrument-defined estimates of the minimally important difference for EQ-5D-5L index scores. *Value Health*. 2017;20:644-50.
 62. Vrancken Peeters NJMC, van Til JA, Huberts AS, Siesling S, Husson O, Koppert LB. Internal responsiveness of EQ-5D-5L and EORTC QLQ-C30 in Dutch breast cancer patients during the first year post-surgery: a longitudinal cohort study. *Cancers (Basel)*. 2024;16:1952.
 63. Di Maio M, Basch E, Denis F, Fallowfield LJ, Ganz PA, Howell D i sur. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2022;33:878-92.
 64. Absolom K, Warrington L, Hudson E, Hewison J, Morris C, Holch P i sur. Phase III randomized controlled trial of eRAPID: eHealth intervention during chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021;39:734-47.
 65. Maguire R, McCann L, Kotronoulas G, Kearney N, Ream E, Armes J i sur. Real time remote symptom monitoring during chemotherapy for cancer: European multicentre randomised controlled trial (eSMART). *BMJ*. 2021;374:n1647.
 66. Javan Biparva A, Raoofi S, Rafiei S, Pashazadeh Kan F, Kazerooni M, Bagheribayati F i sur. Global quality of life in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2024;13:e528–e536.

67. Heidary Z, Ghaemi M, Hossein Rashidi B, Kohandel Gargari O, Montazeri A. Quality of life in breast cancer patients: a systematic review of the qualitative studies. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231168318.
68. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:39-49.
69. Paltrinieri S, Cavuto S, Contri A, Bassi MC, Bravi F, Schiavi M i sur. Needs of breast cancer survivors: a systematic review of quantitative data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;201:104432.
70. Kaur MN, Yan J, Klassen AF, David JP, Pieris D, Sharma M i sur. A systematic literature review of health utility values in breast cancer. *Med Decis Making*. 2022;42:704-19.
71. Wang Y, Gavan SP, Steinke D, Cheung KL, Chen LC. The impact of age on health utility values for older women with early-stage breast cancer: a systematic review and meta-regression. *Health Qual Life Outcomes*. 2022;20:169.
72. Chen X, Wu C, Bai D, Gao J, Hou C, Chen T i sur. Health-related quality of life in breast cancer patients in Asia: a meta-analysis and systematic review. *Front Oncol*. 2022;12:954179.
73. Ng ET, Ang RZ, Tran BX, Ho CS, Zhang Z, Tan W i sur. Comparing quality of life in breast cancer patients who underwent mastectomy versus breast-conserving surgery: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:4970.
74. Høyer M, Johansson B, Nordin K, Bergkvist L, Ahlgren J, Lidin-Lindqvist A i sur. Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study. *Acta Oncol*. 2011;50:1015-26.
75. Kasgri KA, Abazari M, Badeleh SM, Badeleh KM, Peyman N. Comprehensive review of breast cancer consequences for the patients and their coping strategies: a systematic review. *Cancer Control*. 2024;31:10732748241249355.
76. Roine E, Sintonen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Penttinen H, Utriainen M, Vehmanen L i sur. Long-term health-related quality of life of breast cancer survivors remains impaired compared to the age-matched general population especially in young women. Results from the prospective controlled BREX exercise study. *Breast*. 2021;59:110-6.
77. 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.
78. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, Daggy J, Smith L, Cohee A i sur. 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.
79. Karaçin P, Küçükşahin İ. Sexual dysfunction in breast cancer survivors: the role of clinical, hormonal, and psychosocial factors. *Healthcare (Basel)*. 2025;13:2061.
80. Boquiren VM, Esplen MJ, Wong J, Toner B, Warner E, Malik N. Sexual functioning in breast cancer survivors experiencing body image disturbance. *Psychooncology*. 2016;25:66-76.
81. Seav SM, Dominick SA, Stepanyuk B, Gorman JR, Chingos DT, Ehren JL i sur. Management of sexual dysfunction in breast cancer survivors: a systematic review. *Womens Midlife Health*. 2015;1:9.
82. Velenik V, Secerov-Ermenc A, But-Hadzic J, Zadnik V. Health-related quality of life assessed by the EORTC QLQ-C30 questionnaire in the general Slovenian population. *Radiol Oncol*. 2017;51:342-50.
83. Grasic Kuhar C, Gortnar Cepeda T, Kurzeder C, Vetter M. Changes in the quality of life of early breast cancer patients and comparison with the normative Slovenian population. *Radiol Oncol*. 2023;57:211-9.

84. Murgić J, Soldić Ž, Vrljić D, Samija I, Kirac I, Bolanča A i sur. Quality of life of Croatian breast cancer patients receiving adjuvant treatment — comparison to long-term breast cancer survivors. *Coll Antropol.* 2012;36:1335-41.
85. Pačarić S, Kristek J, Mirat J, Kondža G, Turk T, Farčić N i sur. The quality of life of Croatian women after mastectomy: a cross-sectional single-center study. *BMC Public Health.* 2018;18:999.
86. Žigman T, Lukša I, Mihaljević G, Žarković M, Kirac I, Vrdoljak DV i sur. Defining health-related quality of life in localized and advanced stages of breast cancer — the first step towards hereditary cancer genetic counseling. *Acta Clin Croat.* 2020;59:209-15.
87. Pačarić S, Orkić Ž, Babić M, Farčić N, Milostić-Srb A, Lovrić R i sur. Impact of immediate and delayed breast reconstruction on quality of life of breast cancer patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:8546.
88. Klarić-Kukuz I, Ćurković A, Grančić J, Aljinović J, Barun B, Pivalica D i sur. Measuring what matters for breast cancer survivors: translation, cross-cultural adaptation and validation of the Croatian version of Lymphedema Quality of Life Tool-Arm. *J Clin Med.* 2026;15:465.
89. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20:327-37.
90. van den Hout WB. The value of productivity: human-capital versus friction-cost method. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:i89-91.
91. Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:537-49.
92. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:1165-74.
93. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer.* 2020;129:41-9.
94. Broekx S, Den Hond E, Torfs R, Remacle A, Mertens R, D'Hooghe T i sur. The costs of breast cancer prior to and following diagnosis. *Eur J Health Econ.* 2011;12:311-7.
95. Bencina G, Chami N, Hughes R, Weston G, Baxter C, Maciejczyk A i sur. Breast cancer-related mortality in Central and Eastern Europe: years of life lost and productivity costs. *J Med Econ.* 2023;26:254-61.
96. Brandtmüller A, Meiwald A, Oliver E, Hughes R, Capote PMG, Weston G i sur. The productivity cost of mortality due to lung cancer, breast cancer and melanoma in Europe across 2010, 2015 and 2019. *J Cancer Policy.* 2024;42:100499.
97. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics.* 1993;4:353-65.
98. Reilly Associates. WPAI scoring rules [Internet]. Tucson (AZ): Reilly Associates; 2002 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: http://www.reillyassociates.net/wpai_scoring.html
99. Ng DWL, So SCY, Fielding R, Mehnert-Theuerkauf A, Kwong A, Suen D i sur. Return to work, work productivity loss and activity impairment in Chinese breast cancer survivors 12-month post-surgery: a longitudinal study. *Front Public Health.* 2024;12:1340920.
100. Ferrie JE, Kivimäki M, Head J, Shipley MJ, Vahtera J, Marmot MG. A comparison of self-reported sickness absence with absences recorded in employers' registers: evidence from the Whitehall II study. *Occup Environ Med.* 2005;62:74-9.
101. Paltrinieri S, Fugazzaro S, Bertozzi L, Bassi MC, Pellegrini M, Vicentini M i sur. Return to work in European cancer survivors: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2018;26:2983-94.

102. Ruiz de Azua G, Licaj I, Pinto S, Havas J, Di Meglio A, Vaz-Luis I i sur. Working conditions associated with return to work 2 years after breast cancer: insights from a cohort study. *Br J Cancer*. 2026;134:92-8.
103. Arfi A, Baffert S, Soilly AL, Huchon C, Reyat F, Asselain B i sur. Determinants of return at work of breast cancer patients: results from the OPTISOINS01 French prospective study. *BMJ Open*. 2018;8:e020276.
104. Wang L, Hong BY, Kennedy SA, Chang Y, Hong CJ, Craigie S i sur. Predictors of unemployment after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Oncol*. 2018;36:1868-79.
105. Algeo N, Bennett K, Connolly D. Rehabilitation interventions to support return to work for women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21:895.
106. Urwin S, Lau YS, Grande G, Sutton M. The challenges of measuring informal care time: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2021;39:1209-23.
107. Koopmanschap MA, van Exel JN, van den Berg B, Brouwer WB. An overview of methods and applications to value informal care in economic evaluations of healthcare. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:269-80.
108. Oliva-Moreno J, Trapero-Bertran M, Peña-Longobardo LM, Del Pozo-Rubio R. The valuation of informal care in cost-of-illness studies: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:331-45.
109. Bobinac A, van Exel NJ, Rutten FF, Brouwer WB. Caring for and caring about: disentangling the caregiver effect and the family effect. *J Health Econ*. 2010;29:549-56.
110. Goren A, Gilloteau I, Lees M, DaCosta DiBonaventura M. Quantifying the burden of informal caregiving for patients with cancer in Europe. *Support Care Cancer*. 2014;22:1637-46.
111. Verbakel E. How to understand informal caregiving patterns in Europe? The role of formal long-term care provisions and family care norms. *Scand J Public Health*. 2018;46:436-47.
112. Shiroywa T, Fukuda T, Ikeda S, Shimozuma K. QALY and productivity loss: empirical evidence for "double counting". *Value Health*. 2013;16:581-7.
113. Brouwer WB, Koopmanschap MA, Rutten FF. Productivity costs measurement through quality of life? A response to the recommendation of the Washington Panel. *Health Econ*. 1997;6:253-9.
114. Ungar WJ. A further examination of the problem of double-counting in incremental cost-utility analyses. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16:333-5.
115. Vancoppenolle J, Franzen N, Azarang L, Juslin T, Krini M, Lubbers T i sur; OECI Working Group Health Economics. Financial toxicity and socioeconomic impact of cancer in Europe. *ESMO Open*. 2025;10:105293.
116. Ehsan AN, Wu CA, Minasian A, Singh T, Bass M, Pace L i sur. Financial toxicity among patients with breast cancer worldwide: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2255388.
117. Fernandez-Rodriguez EJ, Taboada-Taboada R, Garcia-Martin A, Sanchez-Gomez C, Saez-Gutierrez S, Rihuete-Galve MI i sur. Study on the additional financial burden of breast cancer disease on cancer patients and their families. *Financial toxicity in cancer*. *Front Public Health*. 2024;12:1324334.
118. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Prosječne mjesečne isplaćene neto i bruto plaće po zaposlenome u pravnim osobama Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2025 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://podaci.dzs.hr/2024/hr/76833>
119. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2022): Croatia fact sheet [Internet]. Lyon: IARC; 2022 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/191-croatia-fact-sheets.pdf>

120. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. *JAMA*. 2025;333:71-4.
121. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Zaposlenost u prosincu 2024. [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2025 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://dzs.gov.hr/vijesti/u-prosincu-2024>
122. Vlada Republike Hrvatske. Izvješće s 97. sjednice Vlade Republike Hrvatske, 17. lipnja 2025. [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2025 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: https://vlada.gov.hr/UserDocsImages/2016/Sjednice/2025/Lipanj/97_sjednica_VRH/97%20-%202020%20Izvjesce.pdf
123. Ferrier C, Thebaut C, Levy P, Baffert S, Asselain B, Rouzier R i sur. Absenteeism and indirect costs during the year following the diagnosis of an operable breast cancer: a prospective multicentric cohort study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50:101871.
124. Andersen BL, Lacchetti C, Ashing KT, Berek JS, Berman BS, Bolte S i sur. Management of anxiety and depression in adult survivors of cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41:3426-53.
125. Riba MB, Donovan KA, Ahmed K, Andersen B, Braun I, Breitbart WS i sur. NCCN Guidelines Insights: Distress Management, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21:450-7.
126. Schougaard LM, Larsen LP, Jessen A, Sidenius P, Dorflinger L, de Thurah A i sur. AmbuFlex: tele-patient-reported outcomes (telePRO) as the basis for follow-up in chronic and malignant diseases. *Qual Life Res*. 2016;25:525-34.
127. Franzoi MA, Ferreira AR, Lemaire A, Rodriguez J, Grosjean J, Ribeiro JM i sur. Implementation of a remote symptom monitoring pathway in oncology care: analysis of real-world experience across 33 cancer centres in France and Belgium. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;44:101005.
128. Wintner LM, Sztankay M, Abdel-Razeq H, Hamdan-Mansour R, Caocci G, Mouillet G i sur. Inter-rater reliability of CTCAE assessments with or without EORTC patient-reported outcome data in a mixed cancer population: a multinational, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2026;27:233-42.
129. Saltbæk L, Bidstrup PE, Karlsen RV, Høeg BL, Horsboel TA, Belmonte F i sur. Nurse-led individualized follow-up versus regular physician-led visits after early breast cancer (MyHealth): a phase III randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2024;42:2038-49.
130. Kimman ML, Dirksen CD, Voogd AC, Falger P, Gijzen BC, Thuring M i sur. Nurse-led telephone follow-up and an educational group programme after breast cancer treatment: results of a 2 × 2 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2011;47:1027-36.
131. Rubio I, Maravic Z. Time to accelerate: the use of patient-reported outcome measures in European oncology [Internet]. Bruxelles: European Cancer Organisation; 2024 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.europeancancer.org/resources>
132. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013: the reference case [Internet]. London: NICE; 2013 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case>
133. Hofmarcher T, Szilagyi P, Gustafsson A, Dolezal T, Rutkowski P, Baxter C i sur. Access to novel cancer medicines in four countries in Central and Eastern Europe in relation to clinical benefit. *ESMO Open*. 2023;8:101593.
134. OECD, European Commission. Health at a Glance: Europe 2024 — state of health in the EU cycle [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2024 [citirano 27. srpnja 2026.]. Dostupno na: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2024_b3704e14-en.html
135. Setia MS. Methodology series module 3: cross-sectional studies. *Indian J Dermatol*. 2016;61:261-4.

12. ŽIVOTOPIS

Vid Duplančić rođen je 2. kolovoza 1997. godine. Državljanin je Republike Hrvatske.

Osnovnoškolsko obrazovanje završio je u Splitu, a srednjoškolsko u IV. gimnaziji „Marko Marulić“ u Splitu, koju je pohađao od 2012. do 2016. godine.

Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu upisao je 2016. godine i diplomirao 2022. godine, stekavši naslov doktora medicine.

Od listopada 2022. do lipnja 2023. godine radio je kao liječnik obiteljske medicine u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite, gdje se bavio dijagnostikom i liječenjem akutnih i kroničnih stanja, preventivnom skrbi i savjetovanjem bolesnika.

Od lipnja 2023. godine zaposlen je kao specijalizant onkologije i radioterapije na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Poslijediplomski doktorski studij „Medicina utemeljena na dokazima“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu upisao je u listopadu 2023. godine. Doktorsko istraživanje usmjereno je na kvalitetu života i ekonomski teret raka dojke u žena radne dobi u Hrvatskoj, uz povezivanje ishoda koje prijavljuju bolesnice s analizom socioekonomskih posljedica bolesti.

Rezultate svojih istraživanja izlagao je u obliku posterskih priopćenja na Hrvatskom onkološkom kongresu 2024., 2025. i 2026. godine.

Aktivno se služi engleskim jezikom, a osnovno talijanskim i norveškim.

Član je Hrvatske liječničke komore.

13. PRILOZI

Prilozi se dostavljaju uz disertaciju kao zasebni dokumenti.

Prilog 1. Upitnik za ispitanice – sociodemografski podaci, WPAI:GH, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-BR23 i pitanja o neformalnoj skrbi (27 pitanja)

Prilog 2. Upitnik za zdravstvene djelatnike – klinički podaci i podaci o liječenju

Prilog 3. Obrazac informiranog pristanka

Prilog 4. Odobrenje Etičkoga povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split

Prilog 5. Odobrenje Etičkoga povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice