

Utjecaj vremena čekanja na ishode liječenja bolesnika s karcinomom grkljana

Dominković, Krsto

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:416895>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Krsto Dominković

UTJECAJ VREMENA ČEKANJA NA ISHODE LIJEČENJA BOLESNIKA S KARCINOMOM GRKLJANA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Krsto Dominković

UTJECAJ VREMENA ČEKANJA NA ISHODE LIJEČENJA BOLESNIKA S KARCINOMOM GRKLJANA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Marko Velepič, dr. med.

Komentor rada: dr. sc. Blažen Marijić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____ pred
povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Tamara Braut, dr. med. (predsjednik povjerenstva)
2. Doc. dr. sc. Diana Maržić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Petra Valković Zujić, dr. med.

Rad sadrži 28 stranica, 12 slika, 1 tablicu, 28 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru izv. prof. dr. sc. Marku Velepiču, dr. med. na pomoći i ukazanoj prilici za izradu ovog diplomskog rada. Također, veliko hvala mom komentoru dr. sc. Blaženu Marijiću, dr. med. za razumijevanje i svo uloženo vrijeme i strpljenje. Hvala dr. Filipu Tudoru za pomoć u prikupljanju podataka i izradi statistike.

Hvala mojoj obitelji, na velikoj podršci tijekom cijelog studija, bez vas ne bih uspio. Hvala ti Antonia, bili smo jedno uz drugo kad je bilo najteže.

Zahvaljujem se svim prijateljima i kolegama, pružili ste mi nezaboravne godine mog života.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Anatomija grkljana	1
1.2. Embriologija grkljana	2
1.3. Histologija grkljana	3
1.4. Karcinom grkljana.....	4
1.5. Indikacije i mogućnosti liječenja karcinoma grkljana	7
2. Svrha rada	9
3. Ispitanici i postupci	9
4. Rezultati	10
4.1. Pušenje i konzumacija alkohola.....	10
4.2. Pojava prvih simptoma	12
4.3. Prosječno vrijeme za određene točke interesa	12
4.4. Određivanje graničnih vrijednosti i ROC analiza	13
4.5. Preživljenje	15
5. Rasprava	17
9. Zaključak	22
10. Sažetak.....	23
11. Summary	24
12. Literatura	26
13. Životopis.....	28

POPIS KORIŠTENIH SKRAĆENICA I AKRONIMA

HPV – humani papiloma virus

CT – kompjuterizirana tomografija, prema eng. *Computed tomography*

MR – magnetska rezonanca

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija kompjuterizirana tomografija, prema eng. *Positron emission tomography computed tomography*

Roc krivulje – prema eng. *Receiver operating characteristic curve*

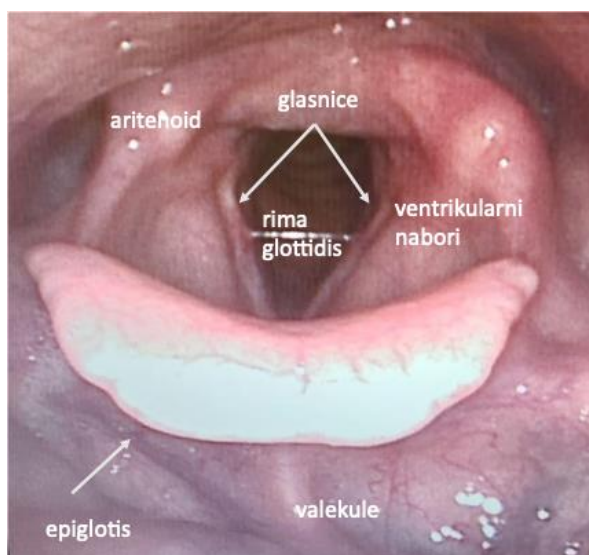
FTC– prema eng. *fast track clinic*

1. Uvod

1.1. Anatomija grkljana

Grkljan, *lat. larynx*, hrskavični je segment dišnog trakta koji se nalazi na prednjoj strani vrata. Smješten je ispred donjeg odsječka ždrijela, sprijeda u sredini ispod jezične kosti, s kojom je vezan sindezmotički i pomoću mišića. Respiratorni je i fonatorni organ, a sudjeluje i u aktu gutanja. Dugačak je i širok oko 4 do 5 centimetara, s nešto kraćim prednje - stražnjim promjerom. Kod žena je manji nego kod muškaraca, a veći kod odraslih nego kod djece.

Sastoji se od devet hrskavica, od kojih su tri parne i tri neparne, ligamenata, mišića, te mukozne membrane. Skeletni elementi grkljana spojeni su sindezmozama i zglobovima. Glavna značajka tih spojeva je da sadrže mnogo elastičnih vlakana. Hrskavice grkljana služe kao hvatišta i ishodišta raznim ligamentima i mišićima i održavaju lumen dišnog puta otvorenim. Mišići pokreću određene strukture grkljana i time ih dovode u povoljniji položaj za disanje, fonaciju ili gutanje.



Slika 1. Anatomija grkljana prikazana fibervideoendoskopijom (iz arhive)

Rima glottidis naziv je za procjep među glasnicama. Predjel oko *rime glottidis* naziva se *glottis*. Područje iznad glasnica se naziva supraglotična regija. Sama šupljina grkljana, *cavum laryngis* oblika je pješčanog sata. Dijeli se u tri kata, gornji, srednji i donji. Gornji kat naziva se i predvorje, *vestibulum laryngis*, te komunicira sa ždrijelom kroz *aditus laryngis*. (1) Gornji i srednji kat razgraničuju *plicae entriculares*, dva sagitalna nabora sluznice smještena iznad glasnica. Srednji kat je dio koji se nalazi između ventrikularnih i vokalnih nabora. Srednjem katu pripadaju *ventriculi laryngis*, dva prostora slična džepovima koja se pružaju prvo lateralno, a potom gore. Najniži dio šupljine grkljana je *cavum infraglotticum*, a nalazi se ispod *rime glottidis*. (1)

Krvna opskrba grkljana vrši se putem gornje i donje laringealne arterije. *Arteria laryngea superior* grana je *a. thyreoideae superior*, koja opskrbljuje epiglotis i supraglotičnu regiju. (2) Donja laringealna arterija također je grana gornje tiroidne arterije, te dovodi krv subglotičnoj regiji i glasnicama. Istoimene vene odvođe krv iz larinsa u jugularnu i venu subklaviju. Limfna drenaža grkljana dijeli se na supraglotičnu i infraglotičnu. Važno je napomenuti da je supraglotična limfna drenaža bogatija pa ne čudi rano metastaziranje tumora iz ove regije u regionalne limfne čvorove vrata.

Grkljan je inerviran putem *n. laryngeus recurrens* i *n. laryngeus sup.* Oba su grane *n. vagusa* i motorno inerviraju grkljan, dok je osjetna inervacija putem *n. laryngeus recurrensa*. (1, 2)

1.2. Embriologija grkljana

Epitel grkljana endodermalnog je podrijetla, a hrskavice i mišići potječu od mezenhima četvrtog i šestog ždrijelnog luka. (3) Kao rezultat brzog umnažanja tog mezenhima ulaz u grkljan mijenja svoj izgled od sagitalnog proreza do otvora u obliku slova T te dobiva svoj

karakteristični izgled nakon diferencijacije mezenhima dvaju lukova u štitnu, prstenastu i aritenoidne hrskavice.

U vrijeme stvaranja hrskavica, epitel grkljana brzo se umnaža te privremeno zatvori lumen. Kasnijom vakuolizacijom i rekanalizacijom nastaje par lateralnih izbočina lumena koje se nazivaju *ventriculi laryngis*. Oni su ograničeni naborima tkiva koji se diferenciraju u prave i lažne glasnice.

Mišići grkljana nastaju od mezenhima četvrtog i šestog ždrijelnog luka, stoga ih sve inerviraju ogranci X. moždanog živca, *n. vagusa*. *N. laryngeus superior* inervira derivate četvrtog ždrijelnog luka, a *n. laryngeus recurrens* inervira derivate šestog ždrijelnog luka. (3)

1.3. Histologija grkljana

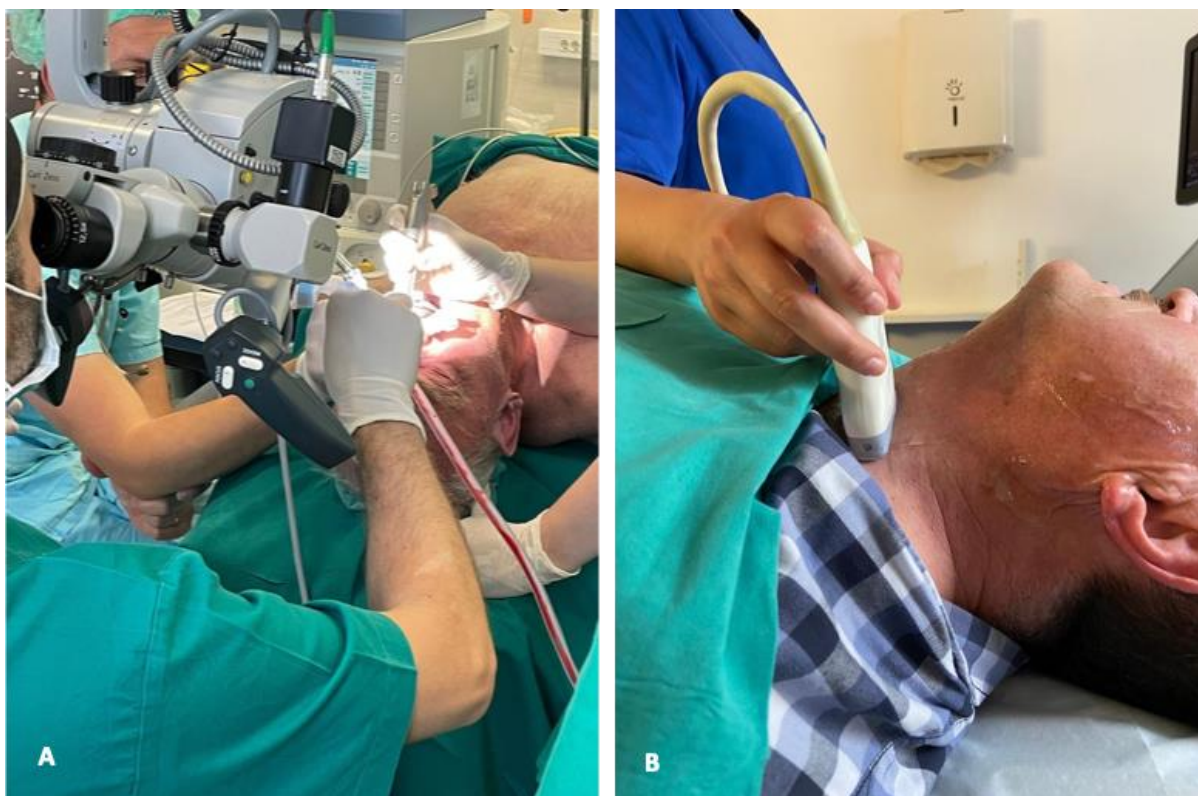
Histološki gledano, grkljan je cjevasti organ bogat hrskavicama, ligamentima, mišićima i živcima, a s unutarnje strane prekriven sluznicom. Obzirom da pripada respiratornom sustavu, epitel je respiratorni sa trepetljikama. Međutim, kako starimo ovaj tip epitela će biti zamijenjen mnogoslojnim pločastim nekeratinizirajućim epiteom što je i podloga nastanku skvamoznih karcinoma grkljana. Hrkavice grkljana su prema histološkoj građi hijaline (tiroidna, krikoidna i najveći dio aritenoidnih) i elastične (epiglotis, kuneiformna, kornikulatna i vrhovi aritenoidne hrskavice). (4) Ostali građevni elementi grkljana su ligamenti, mišići, žile, živci i žljezdane strukture, a svaki od njih može biti podloga neoplastičnoj alteraciji što svakako treba uzet u obzir prilikom kliničke obrade suspektne lezije grkljana. (1, 5)

1.4. Karcinom grkljana

Karcinom grkljana čini trećinu svih karcinoma glave vrata te je značajan uzrok smrtnosti. Najvažniji faktor rizika predstavlja pušenje duhana koji je posebno rizičan ukoliko se primjenjuje u kombinaciji sa alkoholom, jer njihov sinergistični učinak povećava rizik za do 15 puta u odnosu na zdravu populaciju. (6) Ostali faktori rizika jesu starija životna dob, infekcija humanim papiloma virusom (HPV), masna i slana prehrana te izloženost azbestu, raznim bojama, produktima izgaranja i zračenje. (6)

Karcinomi grkljana mogu se podijeliti prema regijama grkljana u supraglotične, glotične i subglotične s tim da se u 98% slučajeva radi o zahvaćenosti supraglotične i glotične regije. (6) Nadalje, učestalost glotičnog je tri puta češća od supraglotičnog karcinoma dok karcinomi u subglotičnom području čini svega 2% slučajeva. (6) Supraglotični karcinomi zahvaćaju suprahoidni epiglotis, infraoidni epiglotis, lažne glasnice, ariepiglotične nabore i aritenoide. Suprahoidni epiglotični tumori mogu rasti egzofitično rostralno te dati simptome tek kad narastu poprilično veliki, ili mogu rasti prema kaudalno i invadirati vrh epiglotisa i okolne hrskavice. Infraoidni tumori se uglavnom šire cirkumferentno gdje mogu zahvatiti ariepiglotične nabore, te lažne glasnice. Također se mogu širiti i u okolno masno tkivo, valemulu te bazu jezika. Karcinomi u supraglotičnoj regiji su skloni limfnom metastaziranju u lokalne limfne čvorove. Karcinomi glotisa tipično zahvaćaju prednji dio gornjeg slobodnog ruba jedne glasnice. S obzirom na oskudnu limfnu opskrbu, karcinomi ovog područja nisu skloni limfogenom metastaziranju, osim ako nisu lokalno prošireni. Karcinomi subglotičnog područja zahvaćaju regiju od točke koja se nalazi 5mm ispod slobodnog ruba glasnice i niže do donjeg ruba krikoidne hrskavice. (7) Kao i prethodni, karcinomi ovog područja nisu skloni limfogenom metastaziranju zbog oskudne limfne opskrbe ovog područja. (6)

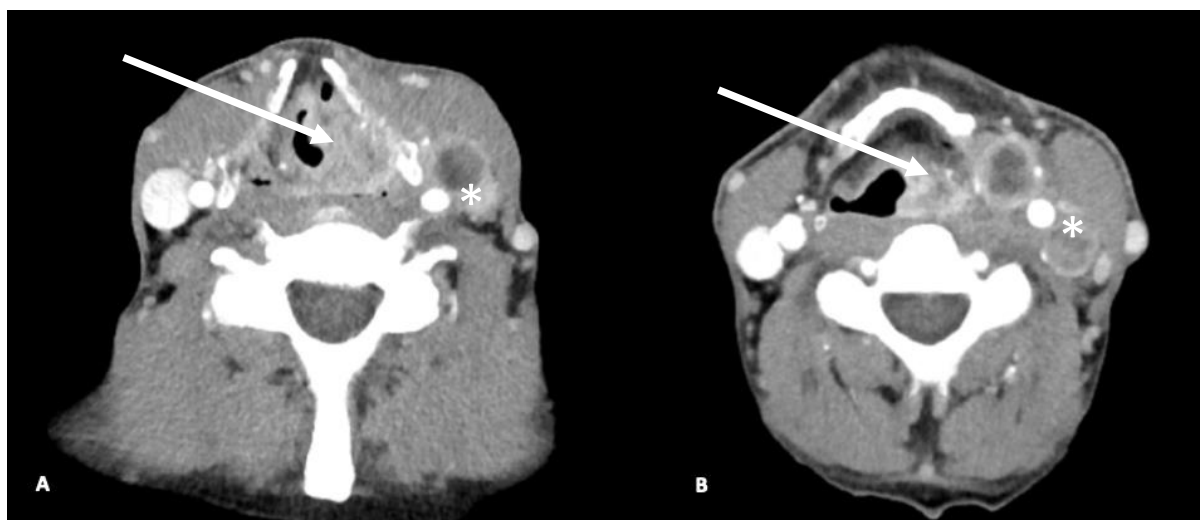
Najčešći simptomi kod bolesnika sa karcinomom grkljana su promuklost, grlobolja, otežano gutanje te bol u uhu. Bolest u odmaku daje simptome kao što su gubitak težine, disfagija, aspiracija hrane te konačno otežanog i stridoroznog disanja u slučajevima kada je opstruiran dišni put. Kod fizikalnog pregleda, najvažnije je ustanoviti kolika je proširenost karcinoma te koliko to remeti funkciju grkljana, a to činimo indirektnom laringoskopijom, krutim ili fleksibilnim laringoskopima te čitavim nizom sofisticiranih uređaja kao što je HRESS kamera, stroboskopija i slično. Uz procjenu lokalne proširenosti tumora određivanja njegove veličine i zahvaćenosti okolnih struktura potrebno je procijeniti pokretljivost glasnica jer upravo ova procjena razlikuje T1 i T2 tumore od T3 tumora glotisa. Nadalje, važan je temeljit pregled vrata radi regionalne proširenosti bolesti, odnosno procjene postojanja metastaza u limfnim čvorovima vrata. Direktna mikrolaringoskopija primarne lezije te njena biopsija (slika 2 A) i aspiracija iglom suspektnog limfnog čvora uz pomoć ultrazvuka (Slika 2 B), glavni su dijagnostički alati kod sumnje na karcinom grkljana.



Slika 2. A: direktna mikrolaringoskopija grkljana, B: ultrazvuk (iz arhive)

Patohistološka slika u 95% slučajeva pokazuje da se radi o pločastim karcinomima. (6) Drugi naziv za istu bolest je karcinom pločastih stanica ili skvamozni karcinom. Mali broj slučajeva čine varijante pločastog karcinoma, kao što su verukozni karcinom, sarkomatoidni karcinom i neuroendokrini karcinom. Također, u slučaju sumnje na karcinom grkljana indicirano je učiniti i kompjuteriziranu tomografiju (CT)(Slika 3A i 3B) ili magnetnu rezonancu (MR) vratne regije. Ponekad pregled nadopunjujemo slikovnim metodama grudnog koša i/ili abdomena kako bi isključili metastaze ili sekundarne primarne tumore. Korisna metoda je i pozitronska emisijske tomografija u kombinaciji sa kompjutoriziranom tomografijom (PET/CT). Nakon obrade slijedi klasifikacija bolesti prema poznatoj TNM klasifikaciji (8) gdje T određuje primarni tumor, N nodalnu metastazu, a M udaljenu metastazu. Nadalje, slijedi prikaz bolesnika na multidisciplinarnom timu za tumore glave i vrata, gdje se donosi odluka o liječenju. Tim je sastavljen od specijalista različitih specijalnosti i obično uključuje otorinolaringologa,

onkologa, radiologa, patologa te pridružene članove kao što su medicinske sestre, glasovni rehabilitatori i nutricionisti.



Slika 3. CT vrata kod bolesnika sa karcinomom grkljana (iz arhive)

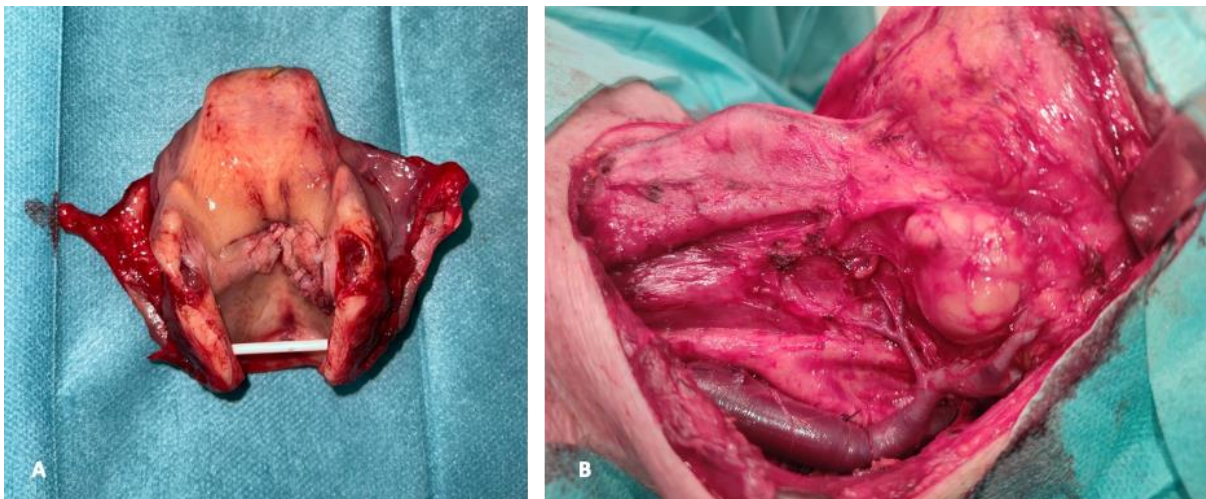
Slika 3a: Aksijalni presjek CT-a vrata u razini štitne hrskavice. Uznapredovao tumor grkljana sa epicentrom na lijevoj glasnici (strijelica) s opsežnom metastazom u regiji III lijevo koja u potpunosti obliterira unutarnju jugularnu venu (asteriks);

Slika 3b: Aksijalni presjek CT-a vrata u razini jezične kosti. Tumor grkljana kod istog pacijenta kao 3a koji zahvaća preepiglотиčno masno tkivo (strijelica) kao i metastaza u regiji II lijevo (asteriks).

1.5. Indikacije i mogućnosti liječenja karcinoma grkljana

Indikacije za liječenje karcinoma grkljana ovise o nekoliko faktora, a to su stadij bolesti, lokalizacija bolesti te opće stanje bolesnika. (6) Postoji nekoliko mogućnosti liječenja kao što su kirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija ili kombinacija navedenih. Kirurško liječenje je najčešće indicirani oblik liječenja u mnogim zemljama, pa tako i u Republici Hrvaskoj unatoč tome što recentnije studije govore u prilog jednake učinkovitosti konkomitantne kemoradioterapije u odnosu na kirurško liječenje. (9) Nadalje, razlikujemo pristup u liječenju ranih i uznapredovalih tumora. Za tumore u ranom stadiju može se izvesti endoskopska laserska resekcija ili kordektomija, sa ciljem očuvanja funkcije grkljana. U slučaju

uznapredovale bolesti, totalna laringektomija je često jedina mogućnost liječenja. S druge strane, a u skladu sa strategijom očuvanja organa (engl. organ preservation therapy) razvijen je čitav niz zahvata koji u većoj ili manjoj mjeri „čuvaju“ grkljan“. (9) Osim ranije spomenute laserske kordektomije, postoji kordektomija koja se izvodi otvorenim pristupom kroz vrat. Nadalje, ako je zahvaćena glasnica uz zahvaćenost prednje komisure izvode se frontolateralne laringektomije. (10) Kod supraglotične laringektomije uklanja se supraglotis. Hemilaringektomija podrazumijeva otklanjanje lijeve ili desne polovice grkljana. Naravno, ovo su samo neki od primjera parcijalnih zahvata kojima je zajednički cilj očuvanje funkcija grkljana, odnosno fonacije, disanja i gutanja.



Slika 4. Prikaz grkljana odstranjenog tijekom totalne laringektomije (A) i lijeve strane vrata po učinjenoj selektivnoj disekciji regija II-IV (B) (iz arhive)

Uz kirurške metode, dostupne su i druge neinvazivne metode liječenja. Radioterapija je jedna od mogućnosti liječenja karcinoma grkljana, a može se koristiti sama ili u kombinaciji sa kirurškim zahvatom. (6, 9) Terapija zračenjem koristi rendgenske zrake kojima ubija zloćudne stanice ili sprječava njihov daljnji rast.

Kemoterapija se često koristi kao adjuvantna terapija nakon kirurške resekcije tumora ili zajedno sa radioterapijom kao konkomitantna kemoradioterapija. (11) Uglavnom se koristi kod

uznapredovalih slučajeva karcinoma grkljana, ili kod pojave recidiva. Uz navedeno, danas je dostupna i imunoterapija u liječenju metastatske ili recidivne bolesti. (12)

2. Svrha rada

Svrha rada je istražiti i definirati utjecaj vremena čekanja od pojave simptoma do dijagnostičkih pretraga, te konačno do liječenja bolesnika sa karcinomom grkljana ishoda bolesti na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

3. Ispitanici i postupci

Istraživanje je provedeno retrogradnom analizom podataka prikupljenih iz bolničkog informacijskog sustava IBIS-a na temelju povijesti bolesti bolesnika sa karcinomom grkljana liječenih na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 2011. do 2023. godine. Diplomski rad izrađen je uz odobrenje etičkog povjerenstva KBC rijeka (Klasa: 003-05/23-1/38, Ur. broj: 2170-29-02/1-23-2).

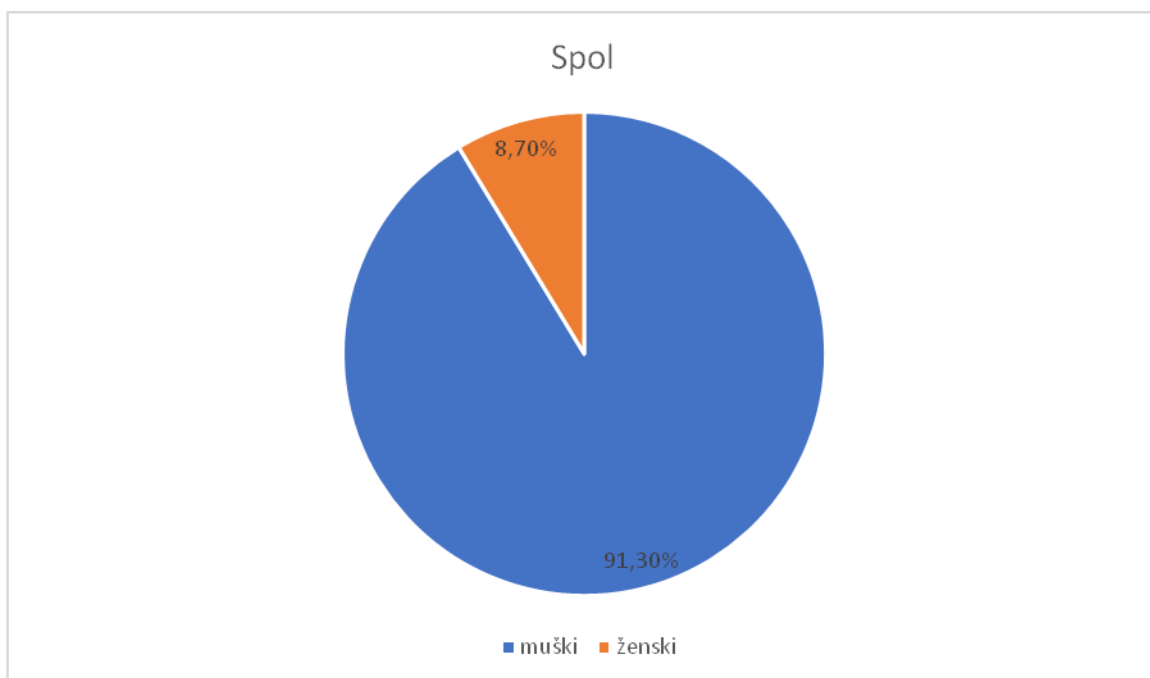
Sve statističke analize bile su izvedene pomoću statističkog softvera MedCalc (MedCalc Statistical Software version 20.114, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

Ukupan broj bolesnika iznosio je 299, od kojih su za njih 169 bili dostupni svi podaci.

Medijan dobi bolesnika prilikom prvog javljanja otorinolaringologu je 65 (39,8 – 87) godina.

Medijan od datuma pojave simptoma do prve posjete otorinolaringologu je 3,1 mjesec (0-54).

Muških ispitanika bilo je 91,3%, a ženskih 8,7%. (Slika 5).

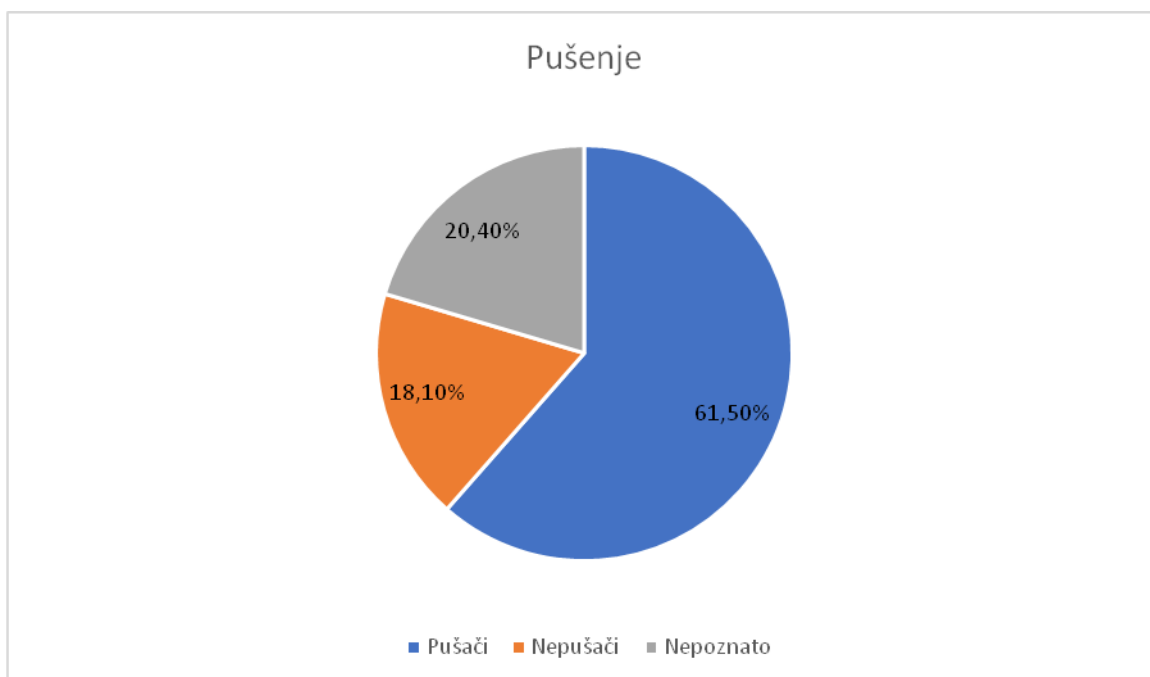


Slika 5. Omjer ispitanika obzirom na spol

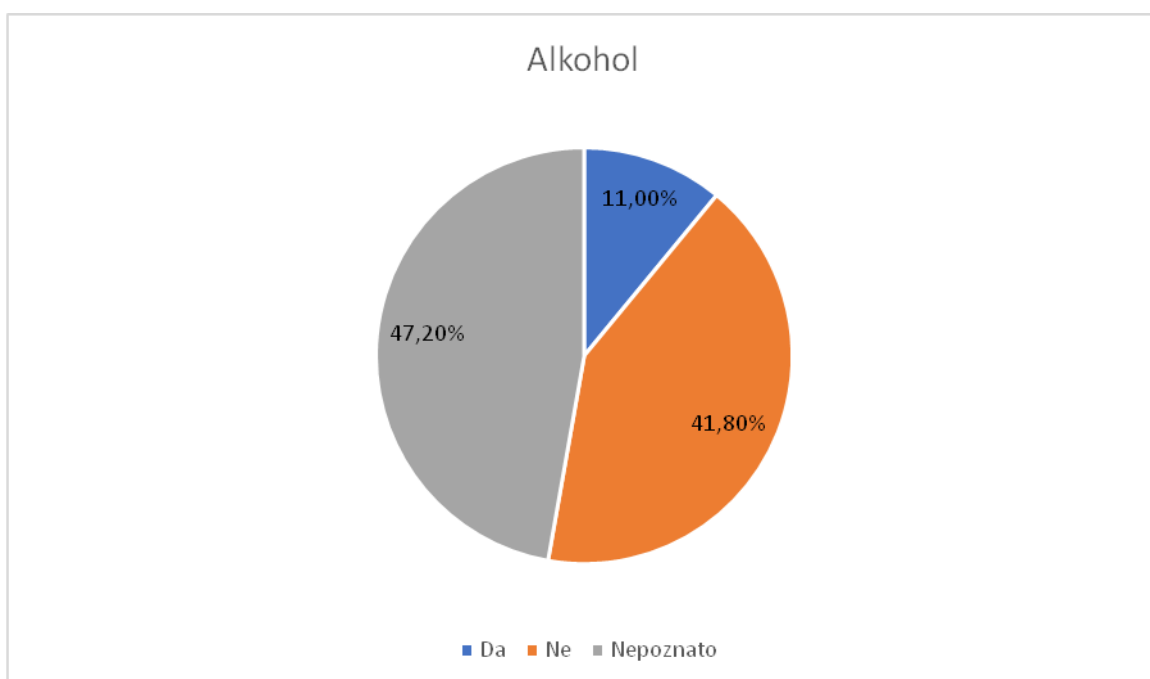
4. Rezultati

4.1. Pušenje i konzumacija alkohola

Od obrađenih bolesnika sa karcinomom grkljana njih 61,5% su bili pušači, 18,1% nepušači, a podatak za 20,4% bolesnika je nepoznat (Slika 6). Nadalje, 11% bolesnika navodi redovitu konzumaciju alkohola, 41,8% bolesnika navodi da ne konzumira, odnosno da prigodno konzumira alkohol, a podatak je za 47,2% bolesnika nepoznat (Slika 7).



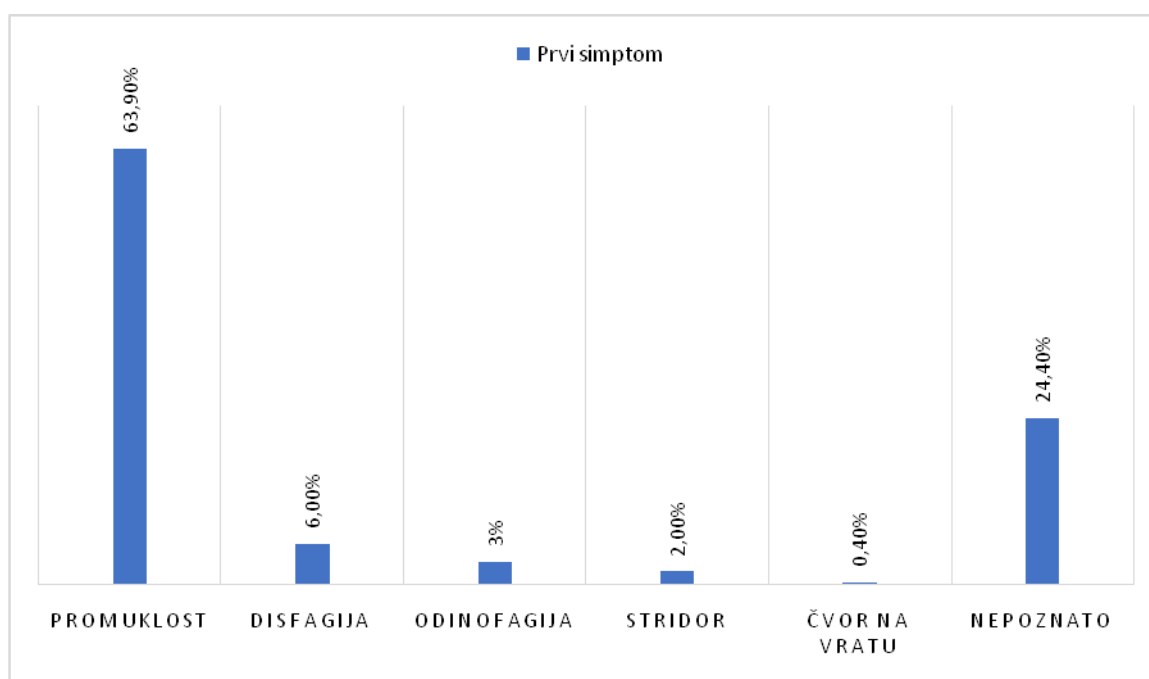
Slika 6. Prikaz zastupljenosti pušača među ispitanicima



Slika 7. Prikaz zastupljenosti konzumacije alkohola među ispitanicima

4.2. Pojava prvih simptoma

Promuklost je u ovoj studiji najčešći prvi simptom zbog kojeg su se bolesnici javili na pregled, a bila je prisutna kod 63,9% bolesnika. Drugi po učestalosti prvi simptom bolesti bio je disfagija koja je bila prisutna kod 6% bolesnika. Ostali simptomi prisutni kod manje od 5% bolesnika su odinofagija kod 3,3% bolesnika, stridor kod 2% bolesnika i čvor na vratu kod 0,4% bolesnika. Prvi simptom iz anamnestičkih podataka je kod 24,4% naveden, odnosno nepoznat (Slika 8).



Slika 8. Učestalost pojedinog prvog simptoma kod bolesnika sa karcinomom grkljana

4.3 Prosječno vrijeme za određene točke interesa

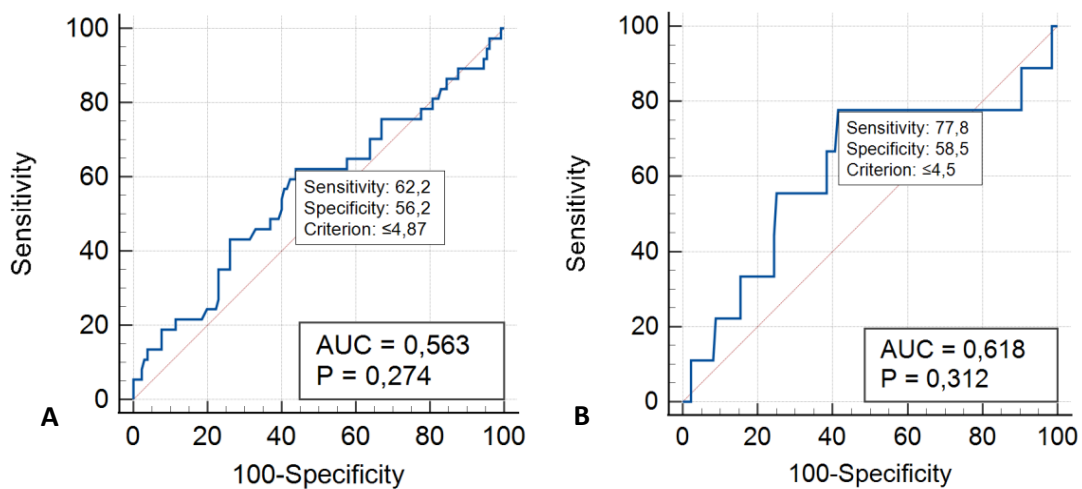
Studijom su obuhvaćene različite vremenske točke interesa, a podaci su prikazani tablično.

Tablica 1. Vremenske točke interesa kod bolesnika sa karcinomom grkljana

Vremenska točka interesa	Vrijeme/dani Medijan
Od pojave prvih simptoma do prvog ORL pregleda	93
Od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze karcinoma	129
Od prvog pregleda do postavljanja dijagnoze karcinoma	23
Od pojave prvih simptoma do početka liječenja	151
Od prvog pregleda do početka liječenja	44
Od postavljanja dijagnoze do početka liječenja	16

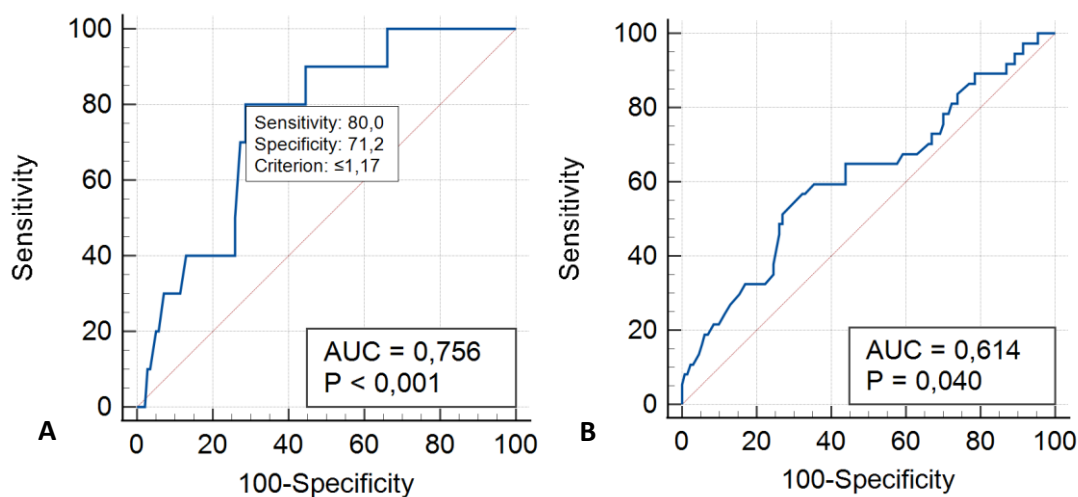
4.4 Određivanje graničnih vrijednosti i ROC analiza

Obzirom da u literaturnim podacima, a niti prema kliničkim spoznajama ne znamo koliko je optimalno ili dopušteno vrijeme koje bolesnik može čekati, a da mu se ne promijeni utjecaj na preživljenje, uz pomoć ROC krivulja (engl. receiver operating characteristic, ROC curves), određene su granične ili *engl. cut off* vrijednosti za ovu kohortnu skupinu. ROC krivulje su analizirale vrijeme od prvog simptoma pa do početka liječenja i vrijeme od prve posjete otorinolaringologu pa do početka liječenja, a u usporedbi sa statusom preživljenja općenito, a potom sa cenzuriranjem umrlih iz drugog razloga (koji nije osnovna bolest). Granična vrijednost pri analizi vremena od prvih simptoma pa do kirurškog liječenja je iznosila 4.87 mjeseci za ukupno preživljenje, odnosno 4.5 mjeseci za preživljenje vezano uz bolest (Slika 9, A i B).



Slika 9. Granične vrijednosti pri analizi vremena od prvih simptoma do kirurškog liječenja za ukupno preživljenje (A) i za preživljenje vezano uz bolest (B)

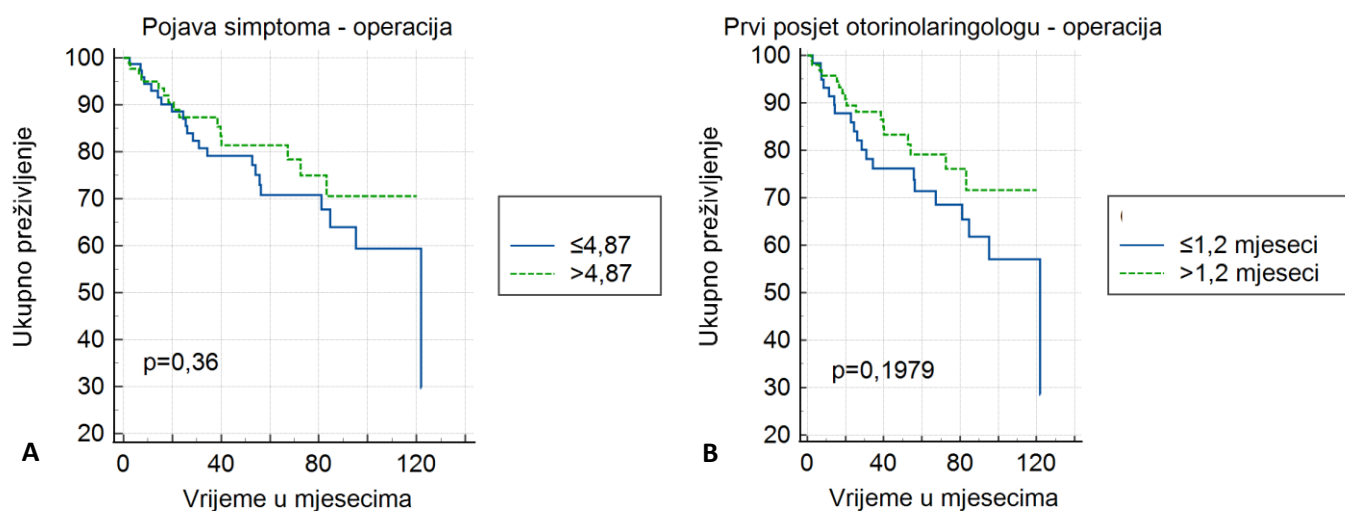
Granična vrijednost za vrijeme od prve posjete otorinolaringologu pa do kirurškog liječenja iznosila je 1.2 mjeseca ili 36 dana za ukupno preživljenje, odnosno 1.17 mjeseci ili 35 dana za preživljenje vezano uz bolest (Slika 10, A i B).



Slika 10. Granične vrijednosti za vrijeme od prve posjete otorinolaringologu do kirurškog liječenja za ukupno preživljenje (A) i za preživljenje vezano uz bolest (B)

4.5 Preživljenje

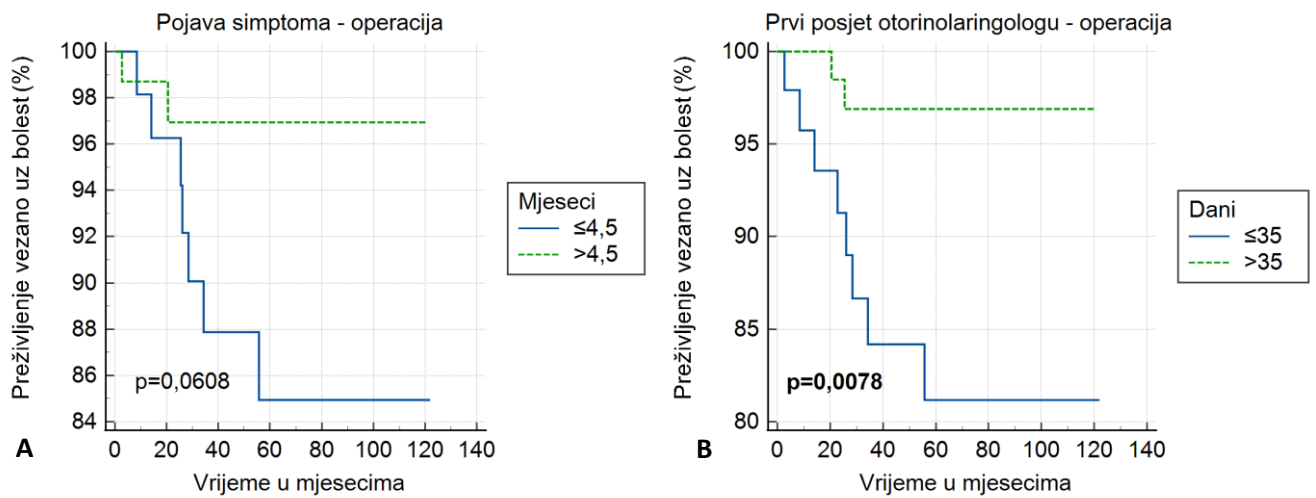
Ukupno preživljenje i preživljenje vezano uz bolest je analizirano Kaplan-Meierovim krivuljama. Utjecaj vremena čekanja do kirurškog zahvata, a od pojave prvih simptoma ili prve posjete otorinolaringologu nije se pokazao statistički značajnim ($p=0.36$, odnosno $p=0.20$) na ukupno preživljenje (slika 11, A i B).



Slika 11. Utjecaj vremena čekanja do kirurškog zahvata od pojave prvih simptoma (A) i prve posjete otorinolaringologu (B) na ukupno preživljenje

Kaplan- Meierove krivulje preživljenja vezane uz bolest su pokazale značaj na razini trenda ukoliko se promatra vrijeme od prvih simptoma pa do kirurškog liječenja ($p=0.06$; slika 11A), odnosno statističku značajnost ukoliko promatramo vrijeme od prve posjete otorinolaringologu pa do početka liječenja ($p=0.01$; slika 12B). Drugim riječima, bolesnici koji

su klinički obrađeni u kraćem vremenskom periodu od 35 dana imaju lošije preživljenje u odnosu na bolesnike čija klinička obrada je trajala duže od navedene granične vrijednosti.



Slika 12. Utjecaj vremena čekanja do kirurškog zahvata od pojave prvih simptoma (A) i prve posjete otorinolaringologu (B) na preživljenje vezano uz bolest

5. Rasprava

Laringealni karcinom je značajan javnozdravstveni problem te još uvijek predstavlja kliničko, društveno i gospodarsko opterećenje u svijetu. (13) Globalno, svake godine dijagnosticira se 157 000 novih slučajeva. (13) Prema podacima iz 2020. godine, incidencija laringealnog karcinoma je iznosila 2,76, prevalencija 14,33, a mortalitet 1,66 slučajeva na 100 000 stanovnika. (13) Za 2023. godinu, procjenjuje se broj od 12,380 novodijagnosticiranih slučajeva laringealnog karcinoma, odnosno 3820 smrtna ishoda u Sjedinjenim Američkim državama. (14) Nadalje, u periodu od 2013. do 2019. stopa petogodišnjeg preživljenja je iznosila 61,6% što nije zadovoljavajući podatak pa se traga za novim dijagnostičkim i terapijskim postupcima koji će dovesti do boljih ishoda bolesti. (6, 14) Jedan od bitnih čimbenika koji može utjecati ishod bolesti je vrijeme čekanja na dijagnostičke i terapijske postupke. Čekanje samo po sebi remeti psihičko stanje oboljelih, uzrokuje nelagodu i zabrinutost, a potencijalno dovodi do mogućeg širenja maligne bolesti što posljedično može dovesti do lošijeg onkološkog ishoda. Nadalje, vrlo je važno vrijeme čekanja od pojave prvih simptoma pa do dolaska liječniku, u ovom slučaju otorinolaringologu jer cilj je liječiti bolest u ranom stadiju. Ne treba zanemariti niti vremenski period od pojave simptomatologije, pa da posjete obiteljskom liječniku čiji je cilj prepoznavanje i pravodobno upućivanje na daljnje dijagnostičke postupke. U tu svrhu predloženi su i različiti algoritmi i smjernice prema kojima bi bolesnike sa alarmantnim simptomima trebalo u roku od dva tjedna uputiti na specijalistički pregled te potom započeti obradu. Jedna od takvih smjernica je britanska smjernica Nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravstvu (engl. NICE; National Institute for Health and Care Excellence) izdana 2015, a potom revidirana 2021 godine (15), a navodi da svaki bolesnik sa prolongiranom i neobjašnjivom promuklošću ili pojavom čvora na vratu, usnama ili štitnoj žlijezdi, ulceracijom, eritroplakijom

ili leukoplakijom u usnoj šupljini bi trebao započeti sa kliničkom obradom u spomenutom vremenskom periodu.

Dakle, poseban osvrt kada se analizira vrijeme čekanja bi trebalo dati simptomatologiji laringealnog karcinoma. Promuklost je jedan od alarmantnih znakova te bi kao takva trebala biti evaluirana od strane otorinolaringologa ukoliko traje duže od 2 tjedna. Obzirom da se radi o čujnom fenomenu kojeg lako registrira okolina oboljelih, onda zaista čudi podatak kasnog javljanja na pregled. Razlozi tome su vjerojatno višestruki, posljedica su mogućeg straha od dijagnoze, neupućenosti, nemara za vlastito zdravlje, stupnja edukacije, materijalnog statusa oboljelih i udaljenosti od medicinskih centara. Moguća je istovjetna situacija i s drugim simptomima poput otežanog i bolnog gutanja, otalgije ili pojave čvora na vratu. S druge strane, osim promjene ili promuklosti glasa u bolesnika s karcinomima koji zahvaćaju glasnice, drugi simptomi mogu biti nejasni i slabo specifični te se često mogu podcijeniti, pogodujući rastu tumora i širenju bolesti prije postavljanja konačne dijagnoze. Većina studija koja se do sada bavila ovom problematikom je retrospektivnog karaktera i često daju oprečne rezultate o utjecaju vremena od prvih simptoma pa prve posjete liječniku. Prospektivne, randomizirane studije su neprihvatljive iz etičkih razloga. Meta -analiza Chena i suradnika koja je uključila 44 adekvatne studije i koja je analizirala vrijeme čekanja je pokazala rizik od povrata bolesti za 3.7% za svaki mjesec čekanja do radioterapijskog liječenja za tumore glave i vrata. (16) S druge strane, studija van Hartena i sur. (17) s Nizozemskog instituta za rak s uključena 2493 bolesnika, nije pokazala povezanost između vremena čekanja za liječenje do 90 dana i lošijeg preživljenja bolesnika. Zapravo, pokazali su neočekivan rezultat prema kojem bolesnici sa vremenom čekanja kraćim od 2 tjedna imaju lošije preživljenje. Naša studija nije pokazala značajnu statističku razliku između vremena čekanja od prvih simptoma, odnosno prve posjete otorinolaringologu pa do početka liječenja, a u odnosu na ukupno preživljenje. Međutim,

dokazali smo suprotno od očekivanog, a to je da bolesnici koji su imali kraću kliničku obradu i ranije bili podvrgnuti operacijskom zahvatu su imali lošije preživljenje vezano uz bolest. Razlozi ovakvih rezultata svakako stoje u heterogenosti tumorske biologije prema kojoj je nepredvidiv rast i progresija bolesti u određenom vremenskom periodu, pa primjerice određeni tumori udvostruče svoj volumen u srednjem vremenu od 99 dana kao što je pokazala studija Jensena i suradnika. (18) Dodatno, a prema istoj studiji, izdvojena skupina agresivnih tumora to isto postigne u periodu od 30 dana. (18) Drugi razlog ovakvih rezultata je određivanje granične ili „cut off“ vrijednosti (prag između pozitivnog i negativnog rezultata testa) koje nisu standardizirane. U našoj studiji prijelomna vrijednost je određena ROC analizom i ona je iznosila 4 i pol mjeseca za analizu od prvih simptoma do početka liječenja te 35 dana za analizu od prve posjete otorinolaringologu pa do početka tretmana. Da bi se dodatno ustanovilo koji čimbenici su utjecali na ovakav rezultat i da li su bolesnici koji su imali ovakav ishod preživljenja inicijalno „ozbiljniji“ i sa agresivnijom bolešću te da li su kao takvi brže klinički obrađeni i operirani, potrebne su dodatne analize. Nadalje, ukoliko je u skupini bolesnika koji analizom ima bolje preživljenje veći broj bolesnika sa ranim stadijem tumora i biološki manje agresivnim tumorom koji sami po sebi imaju povoljniji ishod, onda to remeti analizu, a potrebna je i homogenizacija analiziranih grupa što svakako otvara put nekim budućim istraživanjima. Dodatno, preciznost u vođenju medicinske dokumentacije te interpretacija anamnestičkih podataka je također značajan čimbenik koji može dovesti do pogreški u konačnoj analizi jer primjerice simptom promuklosti koji traje duži period može biti uzrokovan prekanceroznom lezijom, kroničnim laringitisom ili nekim drugim stanjem koji se zamjenjuje tumorskom promjenom, ili drugim riječima je teško ustanoviti točno vrijeme nastanka simptoma koji je u svezi tumorom. Ovo objašnjava pojedine slučajeve koji navode

simptome u trajanju kroz duži niz godina, a remete rezultate studije. Također, „bias“ koji se stvara retrospektivnim karakterom studije je jedna od limitacija studije.

Potrebno je dotaknuti se i čimbenika koji nisu detaljno analizirani u ovoj studiji, a koji su u vezi sa vremenom čekanja na operacijsko liječenje kao i na brzinu dijagnostičke obrade. Jedan od takvih čimbenika je ekonomski aspekt. Poznato je da je liječenje laringealnog karcinoma, a posebice u uznapredovanom stadiju opterećujući financijski čimbenik za zdravstveni sustav, kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj. U svrhu financijskog rasterećenja, ali i boljeg ishoda bolesti, bolesnici bi se trebali liječiti u visoko – specijaliziranim ustanovama gdje se godišnje liječi veći broj slučajeva. Ovome u prilog ide studija Gourin CG i suradnika iz 2019. godine koja je analizirala duljinu boravka, mortalitet, komplikacije i troškove liječenja u odnosu na godišnji broj slučajeva. Ispostavilo se da bolnice s velikim kapacitetom (prosječno 42 slučaja godišnje) imaju niži bolnički mortalitet, niže stope postkirurških komplikacija, kraći boravak u bolnici i niže troškove u odnosu na bolnice manjeg kapaciteta (prosječno 2 slučaja godišnje). (19)

Nadalje, osim financijske komponente koja je vrlo bitna i značajna kako bi se bolest adekvatno liječila često se zanemaruje stigmatizacija u društvu kao i psihičke promjene kroz koje oboljeli prolaze, a mogu imati veze sa kasnijim dolaskom na pregled. Emocionalni stres i psihosocijalni simptomi su česta pojava kod bolesnika s karcinomima glave i vrata, a ovo uključuje depresiju, anksioznost, zabrinutost, nezadovoljstvo izgledom i izbjegavanje društvenih interakcija. Razina depresije je neovisna o dobi, spolu, mjestu bolesti i stadiju bolesti. S obzirom da liječenje donosi pojavu novih simptoma, razumljivo je da se simptomi depresije intenziviraju nakon početka liječenja. Studije su pokazale da 38% bolesnika izbjegava društvene aktivnosti zbog zabrinutosti oko izgleda, govora ili prehrane. (20, 21) Osim psihičke komponente, somatski nedostaci uzrokovani bolešću ili procesom liječenja dodatno narušavaju kvalitetu života.

Također, usporedili smo naše vrijeme čekanja sa dosadašnjim analizama, a jedna od njih je studija Flukes S. i suradnika provedena 2018. godine na 294 bolesnika u zapadnoj Australiji (22) istražila je vrijeme čekanja bolesnika sa karcinomima glave i vrata do postavljanja dijagnozu. Simptome prema stupnju hitnoće su inicijalno označavali „crvenom zastavom“ i tu su ubrojili izbočine na vratu ili parotidi, ulkus ili masu u usnoj šupljini, promuklost, dugotrajnu grlobolju, otežano gutanje, unilateralno začepljen nos ili uho, promijenjen govor, hemoptizu, oralnu leukoplakiju i neočekivano klimanje zuba. Studija je pokazala da se 96% bolesnika javilo sa nekim od simptoma „crvene zastave“, a medijan vremena do početka liječenja iznosio je 51.0 dan. (22) Vrijeme čekanja od prvog posjeta specijalisti do biopsije iznosilo je 20.6 dana, te u kombinaciji sa medijanom vremena do početka liječenja dalo je sveukupni medijan ukupnog vremena čekanja od 71.6 dana (22) što je duže vrijeme čekanja u odnosu na našu studiju. Američka studija Murphy i sur. navodi vrijeme čekanja od prvog posjete liječniku do liječenja od 30 dana (23), studija van Harten od 37 dana u Nizozemskoj (17, 24) i studija Lyhne i sur. od 25 dana u Danskoj. (25)

Nadalje, potrebno je svakom bolesniku pri prvom pregledu detaljno objasniti postojeći algoritam obrade i ukazati na realna vremena čekanja kako za obradu, tako i za liječenje. Po tom pitanju, zanimljiva je studija studija Basta, Y. L. i suradnika (26) provedena u jedinici brze dijagnostike za gastrointestinalne zloćudne bolesti nizozemske sveučilišne bolnice (engl. fast track clinic; FTC). Ispitanici su intervjuirani u četiri navrata, a analizirala su se njihova očekivanja o tome koliko bi mogli čekati na pojedinu kliničku proceduru ili početak liječenja te su se rezultati usporedili sa realnim čekanjem. Početno su bolesnici očekivali kratku kliničku obradu, a kako je studija napredovala očekivanja su se mijenjala i završno su bolesnici prilagodili svoje percepcije stvarnim uvjetima čekanja. Inače, FTC oglašava kratko vrijeme

čekanja (<6 radnih dana) za termin pregleda i kratko vrijeme čekanja (<3 tjedna) za početak liječenja. (26)

Za kraj, bitno je spomenuti da proces dijagnostike i donošenja odluke o modalitetu liječenja uključuje rad specijalista različitih specijalnosti i da je učinkovitost rada bolja ukoliko se djeluje kroz tim. Rad multidisciplinarnog tima za tumore glave i vrata poboljšava učinkovitost liječenja optimiziranjem i organiziranjem dijagnostičkih postupaka te u konačnici doprinosom znanja i iskustva u donošenju odluka. (27) Prema mnogobrojnim studijama, (28-30) rad tima rezultira dobrobiti za bolesnika, njegovu obitelj i medicinsko osoblje, a ujedno je i značajan alat koji smanjuje vrijeme čekanja.

9. Zaključak

Ne postoje jasni logaritmi niti vremenski okviri u kojima bi se trebala dijagnosticirati maligna bolest grkljana, kao niti okviri u kojima bi trebalo započeti sa liječenjem. Ipak, neovisno o rezultatima naše studije, vrijedi pravilo „čim prije, tim bolje“ jer ne možemo predvidjeti niti brzinu rasta tumora kao niti posljedice čekanja na ishod bolesti. Simptomatologiju laringealnih karcinoma treba shvatiti prioritarno prilikom prvog pregleda, a obzirom da dijagnostičke metode ovise o specijalistima različitih specijalnosti potrebno je bolesnika što ranije prikazati na multidisciplinarnom timu za tumore glave i vrata kako bi se određeni postupci ubrzali. Nadalje, ne treba zanemariti opći, nutritivni i psihički status oboljelih obzirom da navedeni mogu prolongirati vrijeme čekanja. Liječenje bi trebalo provesti u visoko-specijaliziranim ustanovama gdje se na godišnjoj razini liječi veći broj slučajeva od određene bolesti, a time i od laringealnog karcinoma. Konačno, težnja suvremene medicine uključuje individualni

pristup svakom oboljelom pa u tom duhu treba pristupiti i bolesnicima oboljelih od laringealnog karcinoma, a vrijeme na dijagnostičke i terapijske postupke smanjiti na što više moguću razinu.

10. Sažetak

Karcinom grkljana čini trećinu svih karcinoma glave i vrata, te predstavlja značajan uzrok smrtnosti. Glavni čimbenici rizika za karcinom grkljana su pušenje i alkohol. Mogućnosti liječenja karcinoma grkljana su kirurški zahvati, radioterapija, kemoterapija i imunoterapija.

Cilj rada je analizirati utjecaj vremena čekanja na dijagnostičke i terapijske postupke kod karcinoma grkljana. Istraživanje je provedeno retrogradnom analizom bolesnika sa karcinomom grkljana liječenih na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 2011. do 2023. godine. U retrospektivno istraživanje uključeno je 169 kirurški liječenih bolesnika s karcinomom grkljana. Medijan dobi kod prvog posjeta otorinolaringologu bio je 65 godina, a od obrađenih bolesnika sa karcinomom grkljana njih 61,5% su pušači, te 11% bolesnika navodi redovitu konzumaciju alkohola. Onkološki ishod prikazan je Kaplan-Meierovim krivuljama ukupnog preživljenja i preživljenja vezanog uz bolest, a u odnosu na vrijeme čekanja od prvog simptoma, odnosno prve posjete otorinolaringologu pa do kirurškog liječenja. Utjecaj vremena čekanja do kirurškog zahvata, a od pojave prvih simptoma ili prve posjete otorinolaringologu nije se pokazao statistički značajnim na ukupno preživljenje. Kaplan-Meierove krivulje preživljenja vezane uz bolest su pokazale značaj na razini trenda ukoliko se promatra vrijeme od prvih simptoma pa do kirurškog liječenja, odnosno statističku značajnost ukoliko promatramo vrijeme od prve posjete otorinolaringologu do početka liječenja.

Vrijeme čekanja od prvih simptoma bolesti kao i čekanje na dijagnostičke i terapijske postupke kod karcinoma grkljana treba uzeti kao bitne čimbenike koji utječe na onkološki ishod oboljelih.

Ključne riječi: laringealni karcinom, vrijeme čekanja, preživljenje, prognoza, neoplazme.

11. Summary

Laryngeal carcinoma represents one-third of all head and neck cancers and is a significant cause of mortality. The main risk factors for laryngeal carcinoma are smoking and alcohol consumption. The treatment options for laryngeal carcinoma include surgical procedures, radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy.

The aim of this study is to analyze the impact of waiting time on diagnostic and therapeutic procedures for laryngeal carcinoma. The research was conducted through a retrospective analysis of patients with laryngeal carcinoma treated at the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery of the Clinical Hospital Center Rijeka from 2011 to 2023. The retrospective study included 169 surgically treated patients with laryngeal carcinoma. The median age at the first visit to the otorhinolaryngologist was 65 years, and among the patients with laryngeal carcinoma, 61.5% were smokers, while 11% reported regular alcohol consumption. The oncological outcome was presented through Kaplan-Meier curves of overall survival and disease-specific survival, based on the waiting time from the first symptom or the first visit to the otorhinolaryngologist to surgical treatment. The impact of waiting time until surgical intervention, from the onset of symptoms or the first visit to the otorhinolaryngologist, did not show statistical significance on overall survival. However, Kaplan-Meier curves for disease-specific survival indicated a significant trend when observing

the time from the first symptoms to surgical treatment, or statistical significance when considering the time from the first visit to the otorhinolaryngologist to the start of treatment. Waiting time from the onset of symptoms and waiting for diagnostic and therapeutic procedures in laryngeal carcinoma should be considered as significant factors affecting the oncological outcome of patients.

Key words: laryngeal cancer, waiting time, survival, prognosis, neoplasms.

12. Literatura

1. Križan Z, Kružić N. Kompendij anatomije čovjeka: Pregled građe glave, vrata i leđa: za studente opće medicine i stomatologije. Dio 2: Školska knjiga; 1989.
2. Suárez-Quintanilla J, Cabrera AF, Sharma S. Anatomy, head and neck, larynx. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
3. Sadler TW. Langman's medical embryology: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
4. Junqueira LCU, Carneiro J. Basic histology: text & atlas: McGraw-Hill New York; 2005.
5. Ross MH, Pawlina W. Histology: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. Koroulakis A, Agarwal M. Laryngeal cancer. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
7. Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, Rodrigo JP, Suárez C, Strojan P, et al. Prognosis of subglottic carcinoma: Is it really worse? *Head & neck*. 2019;41(2):511-21.
8. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. *Current treatment options in oncology*. 2017;18:1-13.
9. Sheahan P. Management of advanced laryngeal cancer. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2014;5(2).
10. Tudor F, Čuš N, Klemar A, Malvić G, Hadžisejdić I, Velepčič M, et al. Funkcionalni i onkološki ishodi bolesnika liječenih frontolateralnom laringektomijom. *Medica Jadertina*. 2022;52(3):171-7.
11. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31(1):1-11.
12. Frankart AJ, Sadraei NH, Huth B, Redmond KP, Barrett WL, Kurtzweil N, et al. A phase I/II trial of concurrent immunotherapy with chemoradiation in locally advanced larynx cancer. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2022;7(2):437-43.
13. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2020;32(1):18.
14. Carvalho GBd, Kohler HF, Lira RB, Vartanian JG, Kowalski LP. Survival results of 3786 patients with stage I or II laryngeal squamous cell carcinoma: a study based on a propensity score. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2022;88:337-44.
15. Mettias B, Charlton A, Ashokkumar S. Outcome of two-week head and neck cancer pathway for the otolaryngology department in a tertiary centre. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2021;135(10):869-73.
16. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;87(1):3-16.
17. van Harten MC, de Ridder M, Hamming-Vrieze O, Smeele LE, Balm AJ, van den Brekel MW. The association of treatment delay and prognosis in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients in a Dutch comprehensive cancer center. *Oral oncology*. 2014;50(4):282-90.
18. Jensen AR, Nellesmann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2007;84(1):5-10.
19. Gourin CG, Stewart CM, Frick KD, Fakhry C, Pitman KT, Eisele DW, et al. Association of hospital volume with laryngectomy outcomes in patients with larynx cancer. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2019;145(1):62-70.
20. Vilaseca I, Chen AY, Backscheider AG. Long-term quality of life after total laryngectomy. *Head & neck*. 2006;28(4):313-20.

21. Sharpe G, Camoes Costa V, Doubé W, Sita J, McCarthy C, Carding P. Communication changes with laryngectomy and impact on quality of life: a review. *Quality of Life Research*. 2019;28:863-77.
22. Flukes S, Garry S, Hinton-Bayre A, Lindsay A. Pre-treatment wait time for head and neck cancer patients in Western Australia: description of a new metric and examination of predictive factors. *ANZ Journal of Surgery*. 2019;89(7-8):858-62.
23. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Wang L, Mehra R, Flieder DB, et al. Increasing time to treatment initiation for head and neck cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Cancer*. 2015;121(8):1204-13.
24. Van Harten MC, Hoebbers FJ, Kross KW, Van Werkhoven ED, Van Den Brekel MW, Van Dijk BA. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. *Oral oncology*. 2015;51(3):272-8.
25. Lyhne NM, Christensen A, Alanin M, Bruun M, Jung T, Bruhn MA, et al. Waiting times for diagnosis and treatment of head and neck cancer in Denmark in 2010 compared to 1992 and 2002. *European Journal of Cancer*. 2013;49(7):1627-33.
26. Basta Y, Tytgat K, Klinkenbijn J, Fockens P, Smets E. Waiting time at a fast-track diagnostic clinic. *International Journal of Health Care Quality Assurance*. 2016;29(5):523-35.
27. Golusiński W, Sówka M, Uczułka R, Golusińska E, Kardach H, Wegner A, et al. The role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of patients with laryngeal and hypopharynx cancer. *Otolaryngologia Polska= The Polish Otolaryngology*. 2013;67(4):198-203.
28. Licitra L, Keilholz U, Tahara M, Lin J-C, Chomette P, Ceruse P, et al. Evaluation of the benefit and use of multidisciplinary teams in the treatment of head and neck cancer. *Oral oncology*. 2016;59:73-9.
29. Brunner M, Gore SM, Read RL, Alexander A, Mehta A, Elliot M, et al. Head and neck multidisciplinary team meetings: effect on patient management. *Head & neck*. 2015;37(7):1046-50.
30. Grasl S, Schmid E, Heiduschka G, Brunner M, Marijic B, Grasl MC, et al. A New Classification System to Predict Functional Outcome after Laryngectomy and Laryngopharyngectomy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6).

13. Životopis

Krsto Dominković rođen je 05.12.1997. u Koprivnici. Pohađao je Osnovnu školu Đuro Ester, te Gimnaziju Fran Galović u Koprivnici. Igra tenis od 2006., te se nastavio baviti sportom kao jednim od hobija. Uz sport, bavi se i sviranjem gitare u slobodno vrijeme. 2016. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od druge godine studija učlanjen je u neprofitnu udruhu studenata medicine CroMSIC, za koju aktivno sudjeluje u volontiranju i edukativnim radionicama. Jednu godinu obnaša funkciju demonstratora na Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju. Tijekom studiranja aktivno sudjeluje u sportskim natjecanjima predstavljajući Medicinski fakultet u Rijeci u tenisu. 2022. godine odlazi na stručnu praksu u Portugal u trajanju od 2 mjeseca u sklopu Erasmus plus programa, gdje stječe dodatna znanja i iskustva iz kliničkih predmeta.