

НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 28.10.2021. године, број 7520/1-СМ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Прогностички фактори за појаву рецидива и метастаза код особа са високоризичним меланомом коже и утицај болести на квалитет живота“

кандидата др Сузанае Матковић, запослене у Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду. Ментор је проф. др Наташа Максимовић. Коментор је проф. др Данијела Добросављевић Вукојевић.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. Проф. др Тајјана Пекмезовић, професор Медицинског факултета у Београду
2. Проф. др Иван Марковић, професор Медицинског факултета у Београду
3. Проф. др Лидија Кандолф Секуловић, професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Сузанае Матковић написана је на укупно 128 страна и подељена је на следећа поглавља: Увод, Циљеви рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У дисертацији се налази укупно 57 табела, 4 графикона и 7 слика. Докторска дисертација садржи и сажетак на српском и енглеском језику, податке о комисији, захвалницу, биографију кандидата, списак скраћеница коришћених у тексту и

четири прилога: општи упитник, упитник FACT – M (Version 4), SF–36 упитник и Бекову скалу депресивности.

Увод је написан на 23 стране, садржи 12 целина, 10 табела и 7 слика. У овом делу је дефинисано шта је меланом, који су знаци и симптоми меланома, а наведене су врсте меланома, клиничко–патолошки типови, као и детаљни подаци везани за хистопатолошку дијагнозу меланома коже. Наведена је ТНМ–АЈЦЦ класификација меланома коже уз детаљни опис хируршког лечења меланома, укључујући хируршко лечење примарног меланома и проверу лимфног чвора стражара са или без дисекције одређеног лимфног басена. Наведени су фактори ризика за настанак меланома, као и фактори који су од значаја за прогнозу болести и то: хистоморфолошке карактеристике меланома, демографске карактеристике, клинички фактори и серолошки прогностички фактори. Дата је прецизна дефиниција високоризичног меланома коже. Наведене су мере које се спроводе у оквиру примарне, секундарне и терцијерне превенције меланома. Такође је приказан детаљан осврт на досадашња сазнања везана за квалитет живота повезан са здрављем уопште и на квалитет живота повезан са меланомом. Описани су инструменти за мерење квалитета живота – упитници, како општи тако и специфични, који се примењују за процену квалитета живота особа оболелих од меланома.

Циљеви истраживања су јасно и прецизно дефинисани. Усмерени су на испитивање валидности и поузданости упитника за мерење квалитета живота који је претходно лингвистички и културолошки адаптиран на српски језик. Циљ истраживања је била и процена квалитета живота особа са високоризичним меланомом коже након завршеног примарног хируршког лечења и у периоду од 6 до 12 месеци од постављања дијагнозе, а у случају појаве рецидива и метастаза и раније. Као циљ истраживања наведено је и испитивање предиктора промене квалитета живота особа са високоризичним меланомом коже током праћења од једне године, као и испитивање предиктора појаве рецидива и метастаза током тог периода.

У поглављу **материјал и методе** наведено је да је спроведена студија пресека у циљу валидације Упитника за функционалну процену терапије рака – меланома (енгл. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma – FACT–M*), док је за лонгитудинално испитивање квалитета живота особа са меланомом коже као и за процену исхода болести (рецидив и метастазе) примењена проспективна кохортна студија. Истраживање је спроведено у Институту за онкологију и радиологију Србије. Ово истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду, као и Етичког комитета Института за онкологију и радиологију Србије. Детаљно је описан начин селекције испитаника, као и критеријуми за укључивање и за искључивање из студије пресека и проспективне кохортне студије, као и начин одређивања адекватне величине узорка. Наведен је поступак културолошке адаптације и валидације упитника FACT–M у оквиру студије пресека. У оквиру овог поглавља прецизно су описани инструментни мерења примењени у проспективној кохортној студији (општи упитник, медицинска документација, два упитника за мерење квалитета живота: SF–36 и FACT–M, као и Бекова скала депресивности). Детаљно је описан начин праћења испитаника током године дана . У оквиру статистичке анализе, унутрашња конзистентност српске верзије упитника FACT–M је процењена Корнбаховим алфа и МекДоналдовим омега коефицијентом, док су у анализи констукционе валидности овог упитника извршене

експлоративна и конфирматорна факторска анализа. Наведене су и статистичке методе које су примењене у анализи дескриптивних карактеристика, као и у анализи предиктора квалитета живота и рецидива и метастаза.

Поглавље **резултати** је написано на 57 страна и садржи 47 табела и 3 графика. У овом поглављу детаљно су описани и јасно представљени резултати ове дисертације.

Дискусија је написана на 17 страна јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања, са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

У поглављу **литература** неведене су 293 библиографске јединице из страних и домаћих публикација.

Б) Кратак опис постигнутих резултата

У оквиру овог истраживања учињена је културолошка и лингвистичка адаптација специфичног упитника за процену квалитета живота особа са меланомом, FACT–M. Одређивање психометријских карактеристика српске верзије FACT–M упитника показало је добру унутрашњу конзистентност мерену Кронбаховим алфа коефицијентом (0,912) као и МекДоналдовим омега коефицијентом (0,904). Примењена факторска анализа указала је да би подскала Функционална процена опште терапије рака, FACT–G, са своје четири субскеале, била поуздан инструмент мерења квалитета живота у српској популацији.

Два специфична домена српске верзије упитника FACT–M, меланомска скала (MS) и меланомска хируршка скала (MSS) су показала прихватљиву укупну конструкциону валидност, међутим, нису одговарали оригиналној једнодимензионалној структури. Примећено је да домен MS са оригинално једнофакторском структуром, након експлоративне факторске анализе има четири домена. Експлоративна факторска анализа показала је да домен MSS, оригинално једнофакторске структуре, има два домена при чему су питања дистрибуирана између домена у складу са постојањем или непостојањем симптома.

Иницијални квалитет живота био је бољи уколико су особе имале мање депресивних симптома, боље опште стање и виши ниво витамина Д у серуму, док је на контролном мерењу квалитет живота повезан са меланомом био бољи код старијих особа, са мање депресивних симптома, код оних који су имали ниже вредности ЦРП у серуму и код особа код којих није потвђена појава рецидива или метастаза. Укупан квалитет живота повезан са здрављем на контролном мерењу био је бољи код особа које су биле запослене током периода праћења, са мањим степеном депресивности, које су при дијагнози болести имале тањи меланом, као и одсуство метастаза. Утврђена је статистички значајна повезаност ниже концентрације витамина Д у серуму на контролном мерењу са већом дебљином меланома по Бреслов–у при дијагнози болести.

Током периода праћења, особе које су имале веће погоршање квалитета живота повезаног са здрављем развиле су више депресивних симптома, имале су дебљи меланом при

дијагнози и појаву метастаза, док су особе које су имале веће погоршање квалитета живота повезаног са меланомом такође развиле више депресивних симптома, имале дебљи меланом при дијагнози, виши ниво ЦРП и серуму и појаву метастатске болести.

И физичка и ментална компонента квалитета живота при иницијалном мерењу била је боља код особа које су имале мање знакова и симптома депресивности, а додатно је физичка компонента била боља код оних особа које су имале виши ниво образовања и више вредности витамина Д на иницијалном мерењу. На контролном мерењу степен депресивности је био од значаја и за физичку и за менталну компоненту квалитета живота, тј. оне су биле боље уколико су особе имале нижи ниво депресивности, али и одсуство метастаза.

Код особа са високоризичним меланомом коже, код којих је потврђена метастатска болест, квалитет живота се значајно погоршао у свим доменима упитника SF-36 и упитника FACT-M, при чему исто није потврђено код особа код којих је потврђен рецидив болести током периода праћења.

Бољи квалитет живота особа са високоризичним меланомом коже мерен специфичним FACT-M упитником значајно је повезан са бољим квалитетом живота мереним општим упитником SF-36, при чему је најзначајнији предиктор иницијалног, контролног и укупног скорa SF-36 као и иницијалног, контролног скорa FACT-M упитника, односно разлике скорова FACT-M упитника, степен депресивности. Међутим, показано је да у испитиваној популацији особине меланома (дебљина меланома и појава метастаза) имају далеко већи значај за предикцију контролног укупног скорa SF-36 упитника, као и на промене квалитета живота мереног овим упитником где је стадијум болести и појава метастаза значајан предиктор погоршања квалитета живота, што се односи и на FACT-M упитник.

Показано је да је постојање улцерације у примарном меланому значајан предиктор појаве и рецидива и метастаза током праћења. Мушки пол је био значајан предиктор појаве удаљених метастаза током праћења, при чему је ризик за развој метастаза код мушког пола био 6,7 пута већи у односу на женски пол. Већи број захваћених лимфних чворова при постављању дијагнозе меланома је још један значајан предиктор појаве метастатске болести током праћења особа са високоризичним меланомом коже. Потврђена је јака повезаност развоја метастатске болести са погоршањем квалитета живота особа са високоризичним меланомом коже.

Ц) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

До сада, ни један специфичан упитник за мерење квалитета живота оболелих од меланома није преведен и лингвистички и културолошки адаптиран за српски језик. Српска верија упитника FACT-M је валидан и поуздан инструмент за процену квалитета живота особа са меланомом коже. Анализа интерне конзистентности упитника FACT-M преко Кронбаховог алфа и МекДоналдовога омега коефицијента у српској популацији пацијената оболелих од меланома, показала је сличности са другим истраживањима у којима су вредности алфа коефицијента износиле 0,950 (Cornier и сар., 2007). Највише вредности алфа и омега коефицијента, при анализи појединачних домена FACT-M упитника

забележене су у доменима функционалног и физичког благостања, док су најниже вредности ових коефицијената забележени у домену емоционалног благостања, што је у складу са резултатима других истраживања (Webster и сар., 2003, Di Bella и сар., 2018, Bharmal и сар., 2020). Анализа дискриминаторне валидности FАCT–M упитника, као и корелације његових домена са доменима, композитним скоровима и укупним скором SF–36 упитника показала је сличне резултате као и у другим истраживањима (Bharmal и сар., 2020, Askew и сар., 2011).

У испитиваној кохорти само је 8,6% особа имало ниже вредности ЛДХ на контролном мерењу у односу на иницијалне вредности, што наводи да вредности ЛДХ немају велики значај при постављању дијагнозе меланом, док су вредности ЦРП–а као неспецифичног маркера инфламације забележене код већег броја испитаника (21,1%), што се доводи у везу са непосредно спроведеним хируршким лечењем (Santonocito и сар., 2014) и/или присутним коморбидитетима (Davey Smith и сар., 2005). Подударно подацима из литературе (Nurminen и сар., 2007, Chapuy и сар., 1996., Dawson-Hughes и сар., 2005, Malabanan и сар., 1998, Holick и сар., 2005, Thomas и сар., 1998, Wyatt и сар., 2015) вредности витамина Д у серуму код највећег броја испитаника и на иницијалном и на контролном мерењу биле су инсуфицијентне. Податак да су старији испитаници имали више иницијалне и контролне вредности ЛДХ, више вредности ЦРП–а на контролном мерењу и ниже иницијалне вредности витамина Д, као и лошије опште стање, може се довести у везу са појавом дисеминације болести, односно са појавом метастаза, што је слично резултатима других истраживања (Fang и сар., 2015, Deichmann и сар., 2004, Sadetsky и сар.2012).

У испитиваној популацији квалитет живота мерен FАCT–M упитником и на иницијалном и на контролном мерењу био је изнад просека, при чему је регистровано побољшање у више од половине испитаника током периода праћења. Према подацима из литературе, квалитет живота оболелих од меланом након хируршког лечења, а без знакова поновне појаве болести, не мора бити значајније нарушен, већ може бити компарабилан са општом популацијом што је слично резултатима овог истраживања (Heino и сар.,2019, Schlesinger-Raab и сар., 2010).

Подаци о степену депресивности који су забележени код 12,7% испитаника на иницијалном мерењу, уз пораст на контролном мерењу (26,8%) у складу су са подацима из литературе у којима се пријављује степен депресивности код оболелих од меланом између 6% и 28% код раних стадијума меланом (Brandberg и сар., 1992, Brandberg и сар., 2000). Степен депресивности испитаника био је један од најважнијих предиктора квалитета живота повезаног са здрављем мереним SF–36 упитником (сви домени, композитни скорови и укупан скор) и квалитета живота повезаног са меланомом мереним FАCT–M упитником (домени FАCT-G, MS и MSS), и на иницијалном и на контролном мерењу, што је у сагласности и са литературним подацима да је виши степен депресивности статистички значајно повезан са лошијим квалитетом живота (Krajewski и сар., 2018).

Као значајан предиктор квалитета живота повезаног са здрављем и квалитета живота повезаног са меланомом, као и промена квалитета живота током периода праћења, издвојиле су се особине меланом, и то дебљина меланом по Бреслов–у и појава метастаза. Бољи квалитет живота имале су особе са тањим меланом при дијагнози, што је

било очекивано и у складу са литературним подацима да је дебљина меланома најзначајнији независан прогностички фактор за поновну појаву болести, односно за појаву метастаза (Breslow, 1990, Keung и сар., 2018).

Анализа исхода болести током периода праћења показала је да је поновна појава болести потврђена у око 1/3 испитаника, при чему је мањи број развио рецидив болести (7,4%), док су код већег броја (23,5%) испитаника потврђене удаљене метастазе. Чињеница да су испитаници праћени годину дана и да су током тог периода развили рецидив и метастазе меланома иде у прилог агресивности болести у овој популацији, при чему литературни подаци показују да се највиша стопа рецидива и метастаза региструје унутар 2–3 године од примарног хируршког лечења (von Schuckmann и сар., 2019, Romano и сар., 2010, Mervic и сар., 2012). Додатно, показано је да се и даље дијагностикују дебели меланоми, што је у складу са неким претходним публикацијама (Kandolf-Sekulović и сар., 2012). Показано је да је постојање улцерације у примарном меланому значајан предиктор појаве рецидива болести, али и удаљених метастаза, што је у складу са чињеницом да је постојање улцерације независан прогностички фактор повезан са вишим ризиком за релапс болести (Balch и сар., 1999, Cherobin и сар., 2018), односно за развој рецидива и метастаза меланома. Дебљина меланома по Бреслов–у, односно ТНМ–Т стадијум, али и већа захваћеност лимфних чворова при дијагнози (ТНМ–Н) показали су значајну повезаност са појавом метастаза током праћења, што је у складу са подацима из литературе (Berghe и сар., 2021). У испитиваној кохорти ризик за развој метастаза био је 6,7 пута већи за особе мушког пола, што иде у прилог многобројних литературних података (Pollack и сар., 2011, Måsbäck и сар., 2001, Slingluff и сар., 1988, Vossaert и сар., 1992, Mervic и сар., 2012)

Д) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Matkovic S, Dotlic J, Gazibara T, Maric G, Nikolic V, Maksimovic N. Functional assessment of cancer therapy questionnaire for melanoma in the Serbian population: A factor analytic approach. PLoS One. 2021; 16(6):e0253937.

Е) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Прогностички фактори за појаву рецидива и метастаза код особа са високоризичним меланомом коже и утицај болести на квалитет живота“ др Сузане Матковић, као први овакав рад у нашој популацији представља оригинални научни допринос у разумевању квалитета живота особа са високоризичним меланомом коже не само у тренутку постављања дијагнозе ове болести већ и током периода праћења. Лингвистичком и културолошком адаптацијом на српски језик специфичног упитника за мерење квалитета живота особа са меланомом, FАСТ-М, уз процену психометријских карактеристика у популацији оболелих од високоризичног меланома коже након примарног хируршког лечења, омогућена су даља истраживања квалитета живота повезаног са меланомом у нашој земљи. Овакав инструмент може да послужи у процени квалитета живота не само при постављању дијагнозе меланома, већ и за праћење оболелих

током дужег временског периода. Овим истраживањем су у популацији пацијената у Србији идентификовани одређени социо-демографски фактори, клиничке карактеристике меланома и биохемијски параметри који утичу на квалитет живота оболелих, као и предиктори поновне појаве болести, односно појаве рецидива и метастаза. Информације добијене овим истраживањем, као и валидација упитника FАСТ-М омогућавају спровођење даљих истраживања квалитета живота већег броја оболелих од меланома у свим стадијумима болести. Добијени резултати упућују на даље правце деловања са циљем унапређења лечења и квалитета живота оболелих од меланома у оквиру мултидисциплинарног и свеобухватног приступа.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега неведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију под називом „Прогностички фактори за појаву рецидива и метастаза код особа са високоризичним меланомом коже и утицај болести на квалитет живота“ кандидата др Сузане Матковић и одбори њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 15.11.2021. године

Чланови комисије:

Ментор

Проф. др Татјана Пекмезовић

Проф. др Наташа Максимовић

Проф. др Иван Марковић

Коментор

Проф. др Данијела Добросављевић
Вукојевић

Проф. др Лидија Кандолф Секуловић
