

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2020. godine, broj 9700/09-VI, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje prediktora kvaliteta života dece sa novootkrivenim solidnim tumorima“

kandidata dr Vesne Ilić, zaposlene u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. Dr Tatjana Pekmezović a komentor Prof.dr Marina Nikitović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Danica Grujičić
2. Prof.dr Nada Krstovski
3. Prof.dr Slobodan Obradović, FMN Kragujevac

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Vesne Ilić napisana je na ukupno 124 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 40 tabela i tri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano koji se solidni tumori javljaju kod dece i kako su oni podeljeni u odnosu na najnovije klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije. Objašnjena je epidemiologija i

etiologija solidnih tumora kod dece u odnosu na uzrast. Zatim su navedeni osnovni principi dijagnoze i lečenja uopšteno, a navedeni su i rani i kasni neželjeni efekti lečenja. Prikazane su najnovije preporuke Svetske zdravstvene organizacije za palijativno zbrinjavanje dece sa malignim bolestima. Na jasan način detaljno su objašnjeni najčešći solidni tumori kod dece sa posebnim osvrtom na tumore centralnog nervnog sistema i tumore kostiju dece. Pojašnjeno je patohistološko poreklo tumora, najčešći simptomi i uzrast u kome se bolest javlja, moguća mesta metastaziranja, savremeni pristupi lečenju kao i prognoza u odnosu na stadijum bolesti. Detaljno je objašnjen koncept kvaliteta života povezanog sa zdravljem kao i izazovi koje nosi pokušaj njegove procene u populaciji dece koja se leče zbog malignih bolesti. Prikazana su dosadašnja saznanja u oblasti ispitivanja kvaliteta života dece kod kojih je postavljena dijagnoza solidnog tumora i apostrofirani princip primene PedsQL upitnika („Pediatric Quality of Life Inventory“) kao instrumenta koji se najčešće koristi za ovu populaciju.

Ciljevi su jasno definisani. Sastoje se iz procene kvaliteta života dece i njihovih roditelja na početku onkološkog lečenja. Takođe je određivana i korelacija kliničkih i demografskih parametara sa kvalitetom života obolele dece. Analiziran je i uticaj socio-ekonomskih karakteristika na kvalitet života dece i roditelja.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o studiji preseka u kojoj su učestvovala deca sa novootkrivenim solidnim tumorima uzrasta 2-18 godina koja su bila hospitalizovana na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije radi započinjanja onkološkog lečenja. U istraživanju su učestvovali i njihovi roditelji koji su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju. Opisan je način intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije. Upitnici koji su korišćeni detaljno su opisani kao i način skorovanja.

U poglavlju **rezultati** jasno i detaljno su predstavljeni dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, sa uporednim prikazom dobijenih rezultata doktorske disertacije u odnosu na podatke sličnih istraživanja u svetu.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 177 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ukupan broj dece bio je 51. Distribucija po polu bila je gotovo jednaka dok distribucija po uzrasnim grupama nije bila uniformna, najviše je bilo dece uzrasta 13-18 godina (49%) a najmanje je bilo dece uzrasta 2-4 godine (11,7%). Većina dece imala je tumore CNS-a (21/51; 41,2%), dok su na drugom mestu bili koštani tumori (19/51; 39,2%). Diseminovanu formu bolesti imalo je 14/51 dete (27%) a najčešće je diseminacija bila prisutna kod koštanih tumora (8/20; 40%).

Za ispitivanje HRQL korišćeni su PedsQL upitnici koji su multidimenzionalni i modularni, te su se pored opšteg upitnika o kvalitetu života kod dece i multidimenzionalnog upitnika za umor koristili i komplementarni upitnici specifični za bolest kao što je upitnik za decu sa malignim bolestima i upitnik za decu sa tumorima mozga. Svaki od upitnika koncipiran je odvojeno za 4 uzrasne grupe pacijenata: 2-4 godine, 5-7 godina, 8-12 godina i 13-18 godina. Za decu uzrasta 2-4 godine upitnik su popunjavali samo roditelji dok su za stariju decu postojali paralelni upitnici za dete i proxy upitnik za roditelja. Takođe su ispitivani stavovi i raspoloženje dece uzrasta 11-18 godina upitnikom samoprocene (Youth Self Report- YSR).

Ispitivane su razlike i korelacije skorova PedsQL u odnosu na demografske i kliničke karakteristike ispitivane dece. Nije uočena statistička značajnost u razlikama skorova između dečaka i devojčica ali je najveća razlika uočena u domenu za bol. Pokazano je da postoji statistička značajnost ($p < 0,05$) između skorova Modula za tumore u domenima za bol, mučninu i uznemirenost zbog lečenja. U slučaju multiplih komparacija (Bonferroni) statistički značajna razlika između dece sa tumorima CNS i koštanim tumorima uočena je u domenu za mučninu ($p = 0,019$), kao i u domenu uznemirenosti zbog lečenja ($p = 0,042$). Analizirajući razlike u skorovima domena Modula za tumore prema uzrasnim grupama uočena je statistička značajnost u domenima za mučninu i kognitivne smetnje. U slučaju multiplih komparacija (Bonferroni) statistički značajna razlika uočena je u domenima za mučninu između najmlađih i najstarijih ($p = 0,060$). U domenu za kognitivne smetnje statistički značajna razlika uočena je između dece srednjeg uzrasta i najmlađe dece ($p = 0,040$), kao i dece srednjeg uzrasta i starijih ($p = 0,020$). Nije bilo statistički značajne razlike u skorovima domena Opšteg upitnika o kvalitetu života između dečaka i devojčica. Razlike u skorovima domena Opšteg upitnika o kvalitetu života u odnosu na

tip tumora pokazale su statističku značajnost ($p < 0,05$) za sve domene osim za domen psihosocijalnog funkcionisanja. U slučaju multiplih komparacija (Bonferroni) postojala je statistički značajna razlika između dece sa CNS i koštanim tumorima u domenu za fizičko funkcionisanje ($p = 0,021$) kao i između dece sa tumorima mekih tkiva i dece sa koštanim tumorima u domenu emocionalnog funkcionisanja ($p = 0,042$). Postojala je negativna korelacija uz statističku značajnost ($p = 0,026$) između uzrasta i domena za bol, odnosno što je dete bilo mlađe manje se žalilo na bolove. Pozitivna korelacija uz statističku značajnost uočena kod domena koji se odnosi na uznemirenost zbog lečenja.

Pokazano je da postoji pozitivna korelacija između dece i roditelja u svim domenima Modula za tumore uz statističku značajnost ($p = 0,001$), osim za kognitivno funkcionisanje ($p = 0,419$). Uočena je statistički značajna pozitivna korelacija ukupnog zamora i svih domena kvaliteta života osim domena za školu/obdanište.

Analiziranjem ukupnih skorova ispitivane dece po domenima upitnika YSR, zapaža se da su najbolji rezultati dobijeni u domenima anksioznost/depresivnost i agresivno ponašanje dok su najlošije vrednosti dobijene u domenu problema sa rezonovanjem.

Skoro svi roditelji bile su majke prosečne starosti $38,6 \pm 6,7$ godina. Analizom povezanosti HRQoL roditelja sa tipom malignog tumora njihovog deteta primetno je da su se u većini skorova, najniže vrednosti HRQoLa javljale kod roditelja dece sa koštanim tumorima. Nije bilo značajne razlike među različitim lokalizacijama malignih tumora, osim u slučaju limitirane aktivnosti u domenu fizičkog zdravlja, koja je bila granično značajna ($p = 0,049$). Kvalitet života roditelja nije bio u vezi sa stepenom obrazovanja, godinama školovanja, socio-ekonomskim ili bračnim statusom ($p > 0,05$). Najveći broj roditelja (47,1%) nije imao simptome depresije (BDI < 19), dok je 21,6% imalo blage simptome depresije (BDI 10-17). Jednak broj roditelja (8/51; 15,7%) je imao umereno tešku (BDI 18-24) ili tešku (BDI > 24) depresiju. BDI je bio negativno povezan sa svim SF-36 skorovima, međutim, povezanost sa fizičkim funkcionisanjem ($\rho = -0,313$), opštim zdravljem ($\rho = -0,303$), i kompozitni skor fizičkog funkcionisanja ($\rho = -0,301$) bila je statistički značajna ($p < 0,05$), dok je povezanost sa energijom ($\rho = -0,470$), emocionalnim blagostanjem ($\rho = -0,576$), bolom ($\rho = -0,392$), kompozitni skor mentalnog funkcionisanja ($\rho = -0,450$) i totalnim skorom ($\rho = -0,418$) bila visoko statistički značajna ($p < 0,01$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje je analiziralo međusobne uticaje porodice i varijabli koje su vezane za dete na HRQL ove dece u cilju određivanja prediktora kvaliteta života pomoću kojih bi se porodicama sa većim rizikom za lošiji QOL ranije pružila pomoć i podrška.

Primećeno je da se HRQL razlikuje u istim domenima dece različitog uzrasta. Hedstrom i sar. pokazali su da su deca uzrasta do 12 godina najlošiji kvalitet života imala u domenu koji je vezan za bol tokom dijagnostičkih procedura i lečenja, dok su se deca starija od 13 godina najviše navodila mučninu kao problem. U našoj studiji uočene su statistički značajne razlike u odnosu na uzrasne grupe dece u domenima za mučninu i kognitivne smetnje Modula za tumore. U domenima Opšteg upitnika o kvalitetu života nije bilo statistički značajnih razlika u odnosu na uzrast.

Studija koju su sproveli Landolt i sar. (2006) pokazala je da postoji korelacija uzrasta sa pojedinim domenima HRQL, u našoj studiji korelacija sa uzrastom uočena je kod Modula za tumore u svim domenima. Landolt i sar. uočili su i da su mlađa deca imala veći rizik za lošiji HRQL od starije dece, kao i da su dečaci imali manje problema u kognitivnom i emocionalnom funkcionisanju. Naši rezultati su pokazali razliku u kognitivnim smetnjama u odnosu na uzrast i to između mlađe dece i dece uzrasta 8-12 godina, kao i razliku između dece uzrasta 8-12 godina i adolescenata. U našoj studiji nije uočena razlika u kvalitetu života u odnosu na pol ni u domenima Opšteg upitnika ni u domenima Modula za tumore. Takođe je pokazan smanjen QOL u domenima fizičkog i emocionalnog funkcionisanja, ali ne i u socijalnom funkcionisanju. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su u odnosu na tip tumora postojale statistički značajne razlike za sve domene Opšteg upitnika za kvalitet života (fizičko, emocionalno i društveno funkcionisanje kao i funkcionisanje u školi/obdaništu), osim psihosocijalnog domena. Razlika je postojala između dece sa tumorima CNS i dece sa koštanim tumorima za domen fizičkog funkcionisanja i između dece sa koštanim tumorima i dece sa tumorima mekih tkiva u domenu emocionalnog funkcionisanja. Značajna razlika kod uznemirenosti koja je vezana za lečenje uočena je u odnosu na tip tumora. Smith i sar. su takođe pokazali da je kod pacijenata,

posebno adolescenata, koji započinju onkološko lečenje značajno smanjen HRQL u domenima fizičkog i socijalnog funkcionisanja te da im zamor značajno otežava dnevne aktivnosti i funkcionisanje. Naši rezultati pokazali su da je značajna razlika postojala između tipa tumora i domena fizičkog i društvenog funkcionisanja.

Stenmarker i sar. pokazali su da su tinejdžeri u njihovom istraživanju bili najvulnerabilnija grupa, te da su imali snižen HRQL (Opšti upitnik i Upitnik za tumore). U poređenju sa tinejdžerima, deca školskog uzrasta do 12 godina imala su konzistentno bolji HRQL i u fizičkom i psihosocijalnom domenu. U našem istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika kvaliteta života dece u odnosu na uzrast kod Opšteg upitnika o kvalitetu života, dok je u Modulu za tumore, razlika postojala u domenima za mučninu i kognitivne smetnje.

U studiji koju su sprovedi Cadamuro i sar. (2020) kod dece sa malignim bolestima na početku i u toku lečenja, dobijen je rezultat koji je pokazao da su najčešći simptomi u celokupnom uzorku bili zamor i gubitak apetita, a na drugom mestu promena fizičkog izgleda i mučnina. Naše istraživanje je pokazalo statistički značajnu razliku za domene bola, mučnine i uznemirenosti zbog lečenja. Razlika je bila najveća između dece sa tumorima CNS i koštanim tumorima i to u domenu za mučninu i uznemirenost zbog lečenja.

Bol je najčešći simptom dece sa malignim bolestima kako je pokazano u studiji koju su sprovedi Hockenberry i Hook, 2007. Naše istraživanje je pokazalo negativnu korelaciju između uzrasta dece i domena za bol, odnosno pokazano je da su se mlađa deca manje žalila na bol. Negativna korelacija sa bolom pokazana je i u odnosu na ukupni zamor. Takođe je uočena statistički značajna razlika u odnosu tipa tumora i domena bola. Postojala je statistički značajna razlika između tipa tumora i domena za bol, kao i negativna korelacija sa zamorom, ali bez statističke značajnosti.

U nekoliko studija pokazano je da je mučnina jedan od najčešćih simptoma dece kod koje je u toku onkološko lečenje (Baggott i sar.. 2010; Collins i sar. 2000). Naši rezultati su pokazali statistički značajnu razliku između tipa tumora i domena za mučninu. Deca sa koštanim tumorima imala su najniži kvalitet života za ovaj domen, a razlika je bila statistički značajna u odnosu na decu sa tumorima CNS. Postojala je i statistički značajna razlika domena za mučninu (Modula za tumore) u odnosu na uzrast i to između najmlađe i najstarije dece.

U studiji koju su sprovedeli Ribeiro i sar. (2009) pokazano je da su dominantni simptomi psihosocijalne dimenzije HRQL strah vezan za medicinske procedure i lečenje kao i zabrinutost za ishod lečenja. U našem istraživanju uočena je pozitivna korelacija između uzrasta i uznemirenosti zbog lečenja. Takođe je uočena statistički značajna razlika u domenu uznemirenosti zbog lečenja u odnosu na tip tumora. Razlika je postojala između dece sa tumorima CNS i dece sa koštanim tumorima.

U nekoliko studija pokazano je da je deci koja su bila hospitalizovana zbog lečenja malignih bolesti najviše smetao zamor (Miller i sar.2011, Walker i sar.2010). Pozitivna korelacija uočena je između ukupnog zamora i skoro svih domena Opšteg upitnika za kvalitet života koji se odnose na fizičko, emocionalno, društveno i psihosocijalno funkcionisanje.

Klassen i sar. ispitivali su uticaj stresa roditelja dece obolele od malignih bolesti na njihov kvalitet života. Litzelman i sar. su pokušali da odrede faktore koji imaju najveći uticaj na QOL roditelja dece sa malignim bolestima. Naša studija je pokazala da je prisutvo depresije kod roditelja, mereno BDI skalom, bilo u negativnoj korelaciji sa skoro svim domenima upitnika SF-36. Kvalitet života roditelja dece obolele od malignih bolesti nije bio povezan sa stepenom obrazovanja, godinama školovanja, socijalno-ekonomskim statusom ni sa bračnom statusom.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Vesna Ilic, Marina Nikitovic, Gorica Maric, Aleksa Jovanovic, Lejla Paripovic, Jelena Bokun, Dragana Stanic, Marija Popovic Vukovic, Darija Kisic Tepavcevic and Tatjana Pekmezovic. Assessment of health-related quality of life among parents of children with solid tumors in Serbia. *Support Care Cancer* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05348-6>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje prediktora kvaliteta života dece sa novootkrivenim solidnim tumorima“ Dr Vesne Ilić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja kliničkih i demografskih karakteristika dece i njihovih roditelja na kvalitet života na početku onkološkog lečenja.

Tokom istraživanja dobijeni su značajni rezultati koji mogu omogućiti bolje razumevanje determinanti i prediktora kvaliteta života dece obolele od malignih bolesti u našoj zemlji tokom lečenja a i nakon završenog onkološkog lečenja. Na ovaj način roditelji i deca mogli bi na bolji način učestvovati u lečenju a onkološki tim bi mogao doneti odluku u prilog modaliteta lečenja koji bi pružio bolji kvalitet života uz sličan procenat izlečenja. Poznavanje prediktora QOL može ukazati zdravstvenom osoblju koja porodica je u većem riziku za lošiji QOL, te joj pružiti što raniju pomoć i podršku. To bi u budućnosti moglo da postane osnov za kreiranje programa podrške deci i njihovim porodicama. Redovnom primenom ovih upitnika kod dece sa malignim bolestima moglo bi se nastaviti istraživanje vezano za kvalitet života ove grupe pacijenata u našoj zemlji.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vesne Ilić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.07.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Danica Grujičić

Prof. dr Nada Krstovski

Prof. dr Slobodan Obradović

Mentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Komentor

Prof.dr Marina Nikitović
