

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu broj 5940/14, održanoj dana 22.12.2017. godine, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Faktori rizika, prognostički faktori i kvalitet života u obolelih od malignih tumora
usne šupljine i ždrela“**

kandidata dr Dragoslave Andrejić, zaposlene u Domu zdravlja „Dr Simo Milošević“, u Beogradu.

Mentor je prof.dr Jovica Milovanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vojko Djukić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu;
2. Doc. dr Sanja Krejović- Trivić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu;
3. Prof. dr Rade Kosanović, profesor Stomatološkog fakulteta u Beogradu.

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dragoslave Andrejić napisana je na ukupno 345 strana i podeljena je na sledeća poglavlja : uvod, cilj istraživanja, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura.

U disertaciji se nalazi ukupno 108 tabela, 36 grafikona i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i priloge.

U **uvodu** su date prve teorijske postavke merenja kvaliteta života, kao i definicije kvaliteta života koje su se vremenom upotpunjavale kako je dolazilo do otkrića u oblasti dijagnostike, terapije i prevencije što je omogućavalo povećavanje prosečnog životnog veka. Objasnjene su komponente kvaliteta života i kvantifikovanje istog. Naveden je razvoj upitnika, njihova svojstva i raznolikost instrumenata koji su upotrebljavani, što je rezultiralo stvaranjem najčešće

korišćenog upitnika SF 36/ Short Form -36 Questionnaire/. Pojašnjeni su upitnici, način primene i dimenzije koje se ispituju kroz određene grupe pitanja, kao i skoring. Pored opšteg SF-36 upitnika, nastaju i instrumenti za specifično oboljenje-The EORTC QLQ upitnik za procenu zdravstvenog kvaliteta života pacijenata obolelih od malignih bolesti. Detaljno su objašnjena dva specifična upitnika koji se koriste u onkologiji: EORTC QLQ C30 - instrument za praćenje kvaliteta života obolelih od kancera – obuhvata 30 pitanja; i QLQ-H&N35 – upitnik koji se koristi kod pacijenata sa kancerom glave i vrata u različitim stadijumima bolesti i on sadrži 35 pitanja.

U uvodu je prikazana klasifikacija zloćudnih tumora usne, usta i ždrela /C00-C14/ prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti - MKB 10 - deseta revizija.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za epidemiologiju malignih tumora usne šupljine i ždrela, kao i na faktore rizika za nastanak ovih malignih tumora.

Apostrofiran je glavni zadatak lečenja lokalno invazivnih malignih tumora glave i vrata, a to je uspostavljanje lokalne i regionalne kontrole bolesti. Naglašeno je da prognoza zavisi od lokalizacije tumora, patohistološkog tipa i stepena proširenosti tumora. Pojašnjeni su savremeni stavovi u lečenju ovih tumora i njihova opravdanost kako u smislu preživljavanja, postizanja boljih funkcionalnih rezultata i kvaliteta života.

Cilj istraživanja je precizno definisan. Sastoji se od analiziranja kretanja obolevanja i umiranja od malignih tumora usne šupljine i ždrela tokom trinaest godina u Srbiji; ispitivanja kvaliteta života obolelih u odnosu na njihove demografske karakteristike, težinu kliničke slike i psihosocijalne parametre. Takođe, kao cilj rada navedeno je identifikovanje potencijalnih faktora rizika za nastanak malignih tumora ždrela i usne šupljine i analiziranje trogodišnjeg preživljavanja ovih pacijenata, kao i utvrđivanje prognostičkih faktora.

U poglavlju **metodologija** navedeno je da u prvom delu teze, koji predstavlja deskriptivna studija, analizirano je obolevanje i umiranje od malignih tumora usne šupljine i ždrela na području Srbije za period od trinaest godina: od 1999. godine do 2011. godine. Podaci o obolevanju dobijeni su iz Registra za rak i Instituta za javno zdravlje Srbije „ Dr Milan Jovanović-Batut“ u Beogradu, a podaci o umrlima dobijeni su iz Zavoda za statistiku Srbije. Objasnjeni su incidencija i mortalitet, uzrasno specifične stope incidencije i mortaliteta i standardizovane stope. Procenjen je trend obolevanja i umiranja.

U drugom delu teze navedeno je da je ispitivan kvalitet života obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela gde su u cilju prikupljanja podataka korišćeni odgovarajući zdravstveni upitnici: SF-36, EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-H&N35. Svi upitnici detaljno su opisani, a podaci koji su dobijeni korišćenjem ovih upitnika ukazali su na nezavisne prediktore lošeg kvaliteta života.

Treći deo studije odnosio se na identifikaciju potencijalnih faktora rizika za nastanak malignih tumora usne šupljine i ždrela gde je korišćena anamnestička studija /studija slučaj- kontrola/ koja je trajala oko tri godine počevši od 2009. godine. Studija je sprovedena u Institutu za

otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju KC Srbije u Beogradu , ORL službi Medicine rada Instituta za rehabilitaciju u Beogradu i otorinolaringološkoj službi Doma zdravlja „Dr Simo Milošević“ u Beogradu. Detaljno je opisana anketa koju je sproveo obučeni anketar, doktorand. Anketa se sastojala od upitnika o demografskim karakteristikama ispitanika, navikama, načinu ishrane, antropometrijskim karakteristikama, ličnoj i porodičnoj anamnezi, profesionalnim izloženostima, socijalno-ekonomskom statusu, fizičkoj aktivnosti, a sadržao je i prilog samo za žene. Ova studija sprovedena je u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

U četvrtom delu teze ispitano je trogodišnje preživljavanje pacijenata sa malignim tumorima usne šupljine i ždrela u zavisnosti od kliničkog stadijuma bolesti prema TNM klasifikaciji, u zavisnosti od sprovedenih modaliteta lečenja i u okviru toga su ispitivani prognostički faktori.

U statističkoj analizi prikupljenih podataka korišćene su jednofaktorska analiza varijanse, Šefeovi testovi, kanonička diskriminativna analiza, binarna logistička regresija, kanonička korelaciona analiza, T- test za nezavisne uzorke, Pirsonov koeficijent korelacije i Post Hoc testovi, kondicionalna univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza, jednofaktorska analiza varijanse , Hi kvadrat test i T test za nezavisne uzorke.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

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

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

B) Kratak opis postignutih rezultata

U grupi od 150 obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela bili su najzastupljeniji maligni tumori orofarinksa 86 /57,3%/, zatim maligni tumori hipofarinksa 45 /30%/ i maligni tumori nazofarinksa 19 /12,7%/. U momentu dijagnostikovanja bolesti najveći broj obolelih je imao primarni tumor koji je prema TNM klasifikaciji bio u T4 stadijumu – 46 /35,9%/, T3 stadijum je imalo 36 /28,1%/ , sa T2 stadijumom je bilo 28 /21,9%/ obolelih i 18 obolelih /14,0%/ imalo je stadijum T1. Regionalne limfne čvorove u N2 stadijumu je imalo 39 obolelih /30,5%/, N0 stadijum je imalo 38/29,7%/ obolelih, N1 stadijum 34/26,5%/ , u N3 stadijumu je bilo 16/12,5%/ i Nx stadijum je imao 1 oboleli/ 0,8%/. Udaljene metastaze nisu postojale kod 124 obolela ili 96,9%, a dijagnostikovane su kod 4 obolela, odnosno 3,1%. Klinički stadijumi prema TNM klasifikaciji: I stadijum:7 obolelih ili 5,5%; II stadijum: 13 obolelih, odnosno 10,1%; III klinički stadijum: 41 oboleli/32,0%/ i IV stadijum bolesti: 67 obolelih ili 52,3% u momentu

dijagnostikovanja bolesti. Najveći broj obolelih lečeno je kombinovanim procedurama: operacijom, radioterapijom i hemioterapijom -32 obolela ili 21,3%, radioterapijom i hemioterapijom je lečeno 31 /20,7%/ obolelih , operaciju u kombinaciji sa radioterapijom je imalo 30 /20%/, hemioterapija je sprovedena kod 28 /18,7%/ , radioterapiju imalo je 14 /9,3%/ obolelih, samo operacijom lečeno 10 /6,7%/ obolelih, dok je kombinovano operacija i hemio terapija sprovedena kod 5/3,3%/ obolelih.

Primenom Karnofsky skale utvrđeno je da je u momentu ispitivanja 145 obolelih, odnosno 96,7% imalo QI ≥ 70 - što znači da su bili u stanju da se staraju o sebi, ali nesposobni za aktivni rad; tri obolela /2,0%/ imalo je QI 60 - zahtevali su povremenu pomoć, ali sposobni su da obavljaju najveći deo ličnih potreba. QI 50 je imao 1 oboleli /0,6%/ - zahtevao je znatnu pomoć i često lekarsko staranje, i 1 oboleli /0,6%/ imao je QI ≤ 40 - nesposoban, zahtevao specijalnu negu i pomoć, često su bili indikovani bolnički uslovi, aktivan tretman koji podržava ili smrtni ishod koji brzo napreduje.

Analizom kretanja obolevanja i umiranja od malignih tumora u centralnoj Srbiji u 2012. godini nađeno je da malignih tumora usne šupljine i ždrela nema među vodećim lokalizacijama u umiranju od malignih tumora kod muškaraca, u oboljevanju i umiranju kod žena. Maligni tumori usne šupljine i ždrela u centralnij Srbiji u 2012. godini prisutni su i nalaze se na osmom mestu među vodećim lokalizacijama u obolevanju od malignih tumora kod muškaraca.

Analiziran je broj novoobolelih i umrlih, stope incidencije i mortaliteta /na 100000/ za maligne tumore usne šupljine i ždrela u centralnoj Srbiji za period od 1999-2011. godine za sledeće lokalizacije: rak baze jezika - C01, rak nepca - C05, rak krajnika - C09, rak orofarinksa - C10, rak nazofarinksa - C11, rak piriformnog sinusa - C12 i rak hipofarinksa - C13. Stope incidencije i mortaliteta za maligne tumore u centralnoj Srbiji /na 100000/ standardizovane su u odnosu na populaciju sveta po Segi-u.

Stope incidencije malignih tumora usne šupljine i ždrela u centralnoj Srbiji u periodu od 1999-2011. godine kretale su se kod muškaraca od 0,0/ rak piriformnog sinusa/ do 2,3/ rak hipofarinksa/, a kod žena od 0,0/ rak baze jezika, orofarinksa i piriformnog sinusa/ do 0,6/ rak hipofarinksa/.

Stope mortaliteta za maligne tumore usne šupljine i ždrela u centralnij Srbiji u periodu od 1999-2011. godine su se kretale kod muškaraca od 0,0/ rak piriformnog sinusa/ do 1,5/ rak hipofarinksa/, a kod žena od 0,0/ rak baze jezika, nepca, krajnika, orofarinksa, nazofarinksa i piriformnog sinusa/ do 0,3/ rak hipofarinksa/.

Prikazan je odnos broja umrlih prema broju obolelih po godinama- broj obolelih je nepravilno varirao, ali je u proseku bio stabilan, međutim broj umrlih je rastao vremenom - svake godine je umiralo otprilike 5 osoba više.

U delu studije koji se odnosi na kvalitet života 150 obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela korišćeni su pokazatelji do kojih se došlo primenom opšteg upitnika SF 36 i specifičnih

upitnika EORTC QLQ C30 i EORTC QLQ H& N35. Primenom jednofaktorske analize varijanse poređene su tri grupe po SF skalama, a naknadnim Šefeovim testovima poređene su svaka grupa sa svakom. Na svim skalama, na kojima postoji razlika, grupa obolelih ima niži kvalitet života od kontrolnih. To se odnosi na fizičke aktivnosti tokom jednog dana, fizičko funkcionisanje, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalnu ulogu, kao i u pogledu mentalnog zdravlja. Prva kontrolna grupa imala je najviši skor. Primenom kanoničke diskriminativne analize pokazano je da postoji profil obolelih na SF skalama i da skale fizičkog, aktivnosti, opšteg i tela doprinose razlikovanju grupa - najviše razdvajaju grupu obolelih / nizak SF/ od kontrole 1 /visok SF/, dok je kontrola 2 između i bliža je kontroli 1 nego obolelima. Dobijeno je da se na osnovu SF skale 42,9% ispitanika može uspešno klasifikovati u pomenute tri grupe i da se sve razlike koje objašnjava SF mogu svesti na socio-demografske karakteristike. To ukazuje na to da su maligni tumori usne šupljine i ždrela doveli do pogoršanja zdravlja i narušavanja kvaliteta života već u momentu kada su se oboleli prvi put obratili lekaru onkološkog konzilijuma za pomoć.

Pošto kanoničkom korelacionom analizom nije utvrđeno postojanje povezanosti kvaliteta života merenog EORTC upitnikom i socio-demografskih karakteristika uzetih zajedno, urađena je povezanost sa svakom socio-demografskom karakteristikom pojedinačno primenom T testa za nezavisne uzorke. Postojala je značajna razlika za emocionalni status i kognitivno spoznajnu ulogu, umor, poremećaj apetita, kašalj, gde su viši skor imali muškarci; čula i seksualnost, psihički status, ulogu, gde viši kvalitet života su imale žene. Pirsonovim koeficijentom korelacije testirana je povezanost starosti ispitanika sa EORTC skalama i pokazano je da samo EORTC C30 dyspnoea, kao i EORTC HN sexuality jesu povezane sa uzrastom, nisko i pozitivno, a što znači da stariji ispitanici imaju blago više skorove na ove dve skale. Korišćenjem jednofaktorske analize varijanse ispitivane su razlike između četiri stadijuma po TNM klasifikaciji na EORTC skalama. Na skali EORTC C30 physical stadijum I ima niže skorove od ostala tri, a na skali EORTC C30 social stadijumi I i II imaju niže skorove od stadijuma III i IV. Jednofaktorska analiza varijanse primenjena je i u ispitivanju razlike između sedam vrsta planirane terapije na EORTC skalama. Značajne razlike dobijene su na skalama EORTC C30 social, EORTC HN dry mouth, EORTC HN pain kill. Razlike su takve da na skali EORTC C30 social planirane operacija i radioterapija imaju niže skorove, hemioterapija najviše, a ostale planirane kombinacije su u sredini. Na skali EORTC HN dry mouth - suva usta - planirana radioterapija ima najviše, kombinacija operacija i hemio terapija najniže skorove, a ostali terapijski modaliteti su u sredini. Na skali EORTC HN pain kill- analgetici- oboleli od malignih tumora usne šupljine i ždrela u pogledu korišćenja lekova protiv bolova kod kojih su planirane operacija, operacija i radioterapija, operacija, radioterapija i hemioterapija imaju niže skorove od onih sa planiranim drugim vrstama terapije. Pirsonovi koeficijenti korelacije korišćeni su u svrhu ispitivanja povezanosti starosti i Karnofski indeksa sa EORTC. Korelacije do 0.3 su niske, od 0.4-0.6 srednje, a od 0.7 su visoke. Nađeno je da je starost povezana samo sa dve EORTC skale - diarea i seksualnost, a Karnofski je sa većinom / sa pokazateljima zdravlja pozitivno, a sa simptomima negativno povezan/. Kod statusa Karnofski korelacije su bile niske do srednje.

Binarnom logističkom regresijom je pokazano da se uspešno mogu razlikovati grupa obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela od kontrolne grupe, a kao statistički značajan prediktor izdvaja se depresivnost. Regresioni koeficijenti pokazuju da obolele osobe imaju depresivnost.

Navedeno je da pri interpretaciji ovih rezultata treba imati na umu da su kontrolnu grupu činile osobe sa drugim otorinolaringološkim problemima, odnosno da kontrolna grupa nije reprezentativna za opštu populaciju. Zato su dobijene razlike pre diferencijalno dijagnostički značajne, odnosno pokazuju razliku malignih ORL oboljenja od drugih ORL oboljenja i smetnji.

Ispitujući kvalitet života grupe obolelih korišćenjem EORTC C30 i EORTC H&N 35 pokazano je da su maligni tumori usne šupljine i ždrela već doveli do pogoršanja kvaliteta života obolelih, pošto je ispitivanje sprovedeno pre otpočinjanja bilo kakve terapije, tj. u periodu kada je bolest tek dijagnostikovana. U momentu dijagnostikovanja bolesti 35,9% obolelih imalo je primarni tumor u T4 stadijumu, N2 stadijum je imalo 30,5% obolelih, odnosno 52,3% obolelih je tada već bilo u IV stadijumu bolesti, u III stadijumu je bilo 32%, u II kliničkom stadijumu 10,1% i u I stadijumu svega 5,5% obolelih. Ustanovljeno je da je klinički stadijum bolesti bio opredeljujući u donošenju odluke o terapijskom tretmanu, što potvrđuje činjenica da je samo jedna terapijska opcija bila moguća u malom procentu obolelih. U najvećem procentu /21,3/ morala je biti sprovedena kombinovana terapija – operacija + radioterapija + hemioterapija. Relativno visok procenat obolelih kod kojih je sprovedena hemioterapija takođe je indikator uznapredovalosti bolesti koja je bila u korelaciji sa pogoršanjem kvaliteta života, a gde operativna ili radioterapija pojedinačno ili kombinovano nisu imale opravdanja zbog izostanka dobrog odgovora.

Cilj ove studije bio je i ispitivanje potencijalnih faktora rizika za nastanak malignih tumora usne šupljine i ždrela. Rezultati studije pokazali su da su nezavisni faktori rizika za pojavu ovih tumora bili: bračno stanje, školska sprema, ranije pušenje, alkohol, kariozni zubi i punomasno mleko, dok su ren i limun imali protektivno dejstvo. Bračno stanje je nezavisni faktor rizika za nastanak malignih tumora usne šupljine i ždrela-OR= 3,23 95% IP= 1,50-6,96, a adjustirano na ishranu OR= 3,15 95% IP=1,41-7,06. Školska sprema je takodje bila nezavisni faktor rizika za pojavu ovih malignih tumora- OR= 2,10 95% IP= 1,38-3,17, a prema II modelu adjustirano na ishranu OR=2,01 95% IP= 1,32-3,08. U ovoj studiji ranije pušenje je nezavisni faktor za nastajanje malignih tumora usne šupljine i ždrela- prema rezultatima 4 pojedinačna modela: demografske karakteristike, navike, lična i porodična anamneza I profesionalna izloženost OR= 4,67 95% IP= 2,14-10,18, a adjustirano na ishranu OR= 3,92 95% IP= 1,78-8,63. Nađena je i povezanost korišćenja alkohola i pojave malignih tumora usne šupljine i ždrela-I model-OR=4,00 95% IP=2,00-8,33, a prema II modelu- OR= 3,84 95% IP= 1,92-7,69. Kariozni zubi nezavisni faktor rizika- OR=2,56 95% IP=1,15-5,88, prema II modelu u kome je adjustirano na ishranu OR=2,63 95%IP=1,14-6,25. Nađeno je da postoji statistička razlika izmedju obolelih i kontrola u upotrebi punomasnog mleka, a koje su više koristili oboleli u odnosu na kontrolnu grupu. Punomasno mleko je nezavisni faktor rizika za maligne tumore usne šupljine i ždrela u ovom istraživanju gde prema II modelu-adjustirano na ishranu ima OR= 1,33 95%IP = 0,99-1,78. U ovom istraživanju ren-konjska rotkvica bio je protektivni faktor u nastajanju malignih tumora

usne šupljine i ždrela - prema I modelu - OR= 0,32 95%IP=0,16- 0,64 i prema II modelu gde je adjastirano na ishranu OR= 0,33 95% IP=0,16-0,69. Za limun koji je takođe protektivni faktor je bio OR=0,68 95% IP= 0,51-0,92 prema II modelu adjastirano na ishranu.

Od ukupno 150 obolelih koji su bili uključeni u ovu studiju nakon tri godine umrlo je 86 pacijenata odnosno 57,33%. Kada su izuzete tri osobe koje su izgubile život iz drugih razloga, ostaje podatak da je od posledica bolesti preminulo 83 osobe ili 55,33%. Prosečno vreme preživljavanje osoba koje su preminule je bilo 15,65 meseci od momenta dijagnostikovanja, odnosno 1 godina 3 meseca i 20 dana. Ako se uzmu u obzir osobe koje su preživele do trenutka uzimanja podataka, prosečno vreme preživljavanja iznosi 28,33 meseca ili otprilike 2 godine 4 meseca i 10 dana. Primenom jednofaktorske analize varijanse utvrđeno je da je dužina preživljavanja ista za sve tri kombinacije terapija / jedna pojedinačna terapija, dve terapije kombinovano i sve tri terapije kombinovano/. Hi kvadrat testom je proverena povezanost TNM stadijuma bolesti i preživljavanja i pokazano je da ima povezanosti takve da je veći broj preživelih u stadijumima I i II. Klinički stadijum bolesti prema TNM klasifikaciji je prognostički faktor za maligne tumore usne šupljine i ždrela.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Koristeći podatke procene incidencije i mortaliteta za maligne tumore usne šupljine i ždrela Svetske zdravstvene organizacije za 2012. godinu po kontinentima nadjeno je da se:

Incidencija malignih tumora usne i usne šupljine kretala kod muškaraca od 3,3- 9,6, kod žena od 2,0- 5,3 na 100000. Incidencija malignih tumora nazofarinksa je kod muškaraca bila od 0,5- 2,3, a kod žena od 1,1-2,5. Za ostali farinks incidencija kod muškaraca je bila od 1,1-5,2, a kod žena od 0,5-0,9 na 100000.

Procena mortaliteta za maligne tumore usne šupljine i ždrela Svetske zdravstvene organizacije za 2012.godinu po kontinentima je bila sledeća: usna i usna šupljina, kod muškaraca ,mortalitet se kretao od 1,2-3,0, kod žena od 0,5-1,9 na 100000. Nazofarinks kod muškaraca stopa mortaliteta od 0,2-1,4, kod žena od 0,1-0,6 i za ostali farinks stopa mortaliteta je prema proceni bila kod muškaraca od 0,9-2,7 i kod žena od 0,3-0,5 na 100000.

Stope incidencije i mortaliteta za maligne tumore usne šupljine i ždrela u centralnij Srbiji su niže u poredjenju sa istim po kontinetima u istom periodu.

Rezultatima koji su dobijeni u ovoj studiji korišćenjem upitnika za ispitivanje kvaliteta života obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u drugim studijama /de Andrade FP i sar., 2012, Rogers SN i sar., 2012, Silveira AP i sar.,2011/. Napomenuto je da se najveći broj studija koje su bile dostupne bavio kvalitetom života u periodu nakon sprovodjenja terapije i bavile su se pogoršanjem ili poboljšanjem tog kvaliteta, a manje su se bavile kvalitetom života u pre tretmanskom periodu koji je bio obuhvaćen istraživanjem u ovoj studiji.

Podaci do kojih se došlo pri ispitivanju potencijalnih faktora rizika za nastajanje malignih tumora usne šupljine i ždrela su u skladu sa literaturnim podacima. Studije/Jenewein J i sar.,2008, Inverso G i sar., 2015, Sikora AG i sar., 2009, Borggreven PA i sar., 2007, Ayal A i sar., 2012, Samuel Ho i sar., 2011/ takođe su ukazale na to da su nerešen bračni status i niži stepen obrazovanja nezavisni faktori rizika za nastajanje ovih malignih tumora i potencirala se njihova povezanost sa lošim kvalitetom života obolelih. Postojala je i povezanost znanja kojima raspolažu oboleli i njihovog kašnjenja u ranom otkrivanju bolesti, što je povezano sa nivoom prosvetćenosti/ predrasudama/ i stepenom obrazovanja/Brendan Noonan i sar., 2014/. U studiji Ganesh R i sar.,2013, i Stephanie Johnson i sar., 2010 , nivo edukacije je jako determinisan faktor u nastanku karcinoma, kao i vrsta zanimanja i prihodi.

Uloga duvana je prema do sada izvedenim anamnestičkim studijama koje su ispitivale faktore rizika za nastanak malignih tumora usne šupljine i ždrela, najviše istraživana i smatra se da je za nastajanje ovog malignoma važna dužina pušačkog staža, broj popušanih cigareta dnevno, kao i način korišćenja duvana, a sve više se ukazuje i na mogućnost pasivnog pušenja.U ovom istraživanju duvan je bio nezavisni faktor rizika za nastajanje malignih tumora usne šupljine i ždrela, a oboleli su bili u većoj meri bivši pušači, imali su duži pušački staž i pušili su veći broj cigareta u poredjenju sa kontrolnom grupom. U studiji /Almeida AA i sar.,2014/ u Portugalu je ispitivana nikotinska zavisnost i nađeno je da visoka ili veoma visoka nikotinska zavisnost postoji kod 66,2% pacijenata i stepen uznapredovalosti bolesti značajno je povezan sa pušačkom istorijom i brojem popušanih cigareta po danu. Rezultatil do kojih se došlo u ovoj studiji su u skladu i sa rezultatima ispitivanja studije Fang QG i sar., 2014, i Lee YC i sar.2013 gde je veća zavisnost pušenja duvana povezana sa povećanim rizikom za nastajanje malignih tumora usne šupljine i ždrela, lošijom prognozom i većom verovatnoćom pojave lokalnog recidiva.

Rezultati ovog istraživanja potencijalnih faktora rizika za nastanak malignih tumora usne šupljine i ždrela koji su pokazali da je i alkohol nezavisni faktor rizika u skladu su sa studijama koje su rađene u Americi, Evropi i Aziji-Turati F i sar.,2013, Chang JS i sar., 2012, Tsai TS i sar., 2014, Lachenmeier DW i sar., 2011, Turati F i sar., 2013. Nađeno je da je etanol najznačajniji faktor u determinisanju rizika za maligne tumora glave i vrata.

Studije koje su rađene u svetu su, takođe, ukazale na to da su kariozni zubi faktor rizika za maligne tumora usne šupljine i ždrela i apostrofira se uloga hronične traume, loše oralne higijene, nošenje zubnih proteza, postojanje periodontalne bolesti - Escoda-Francili J i sar., 2011, Piemonte ED i sar.,2010, Perry BJ i sar., 2015, Ahrens W i sar., 2014, Gondivkar SM i sar., 2013.

Punomasno mleko nađeno je da je nezavisni faktor rizika za nastajanje malignih tumora usne šupljine i ždrela kod obolelih koji su bili uključeni u ovu studiju. Nalazi istraživanja koja su radjena u svetu su bili protivurečni i u većoj meri su se odnosili na mlečne proizvode - nađeno je da postoji i direktna i inverzna veza - Lucenteforte E i sar., 2009, Peters Es i sar., 2008, Sapkota A i sar., 2008.

U skladu sa prethodnim publikovanim studijama i rezultati ove studije takodje ističu protektivnu ulogu limuna / Boeing H i sar., 2006, Lipworth L i sar., 2009, Grimm M i sar., 2015, Orell-Kotikangas i sar.,2012/.

Navedeno je da u literaturi nisu nadjene studije koje su posebno ispitivale protektivnu ulogu rena-konjske rotkvice, što je nađeno ovim istraživanjem. Smatra se da je verovatno ren i njegova uloga bio obuhvaćen korenastim povrćem. Za upotrebu povrća meta analiza je našla značajnu redukciju rizika za oralni kancer od 50%, a i druge studije su ukazala na protektivno dejstvo ishrane bogate voćem i povrćem /Masereijan NN i sar., 2006, Bravi F i sar., 2013, Chuang SC i sar., 2012/.

Rezultati ove studije u koju je bilo uključeno 150 obolelih i lečenih od malignih tumora usne šupljine i ždrela su bili da je nakon tri godine umrlo 86 pacijenata , odnosno 57,33%. Ovi rezultati su uglavnom u skladu sa publikovanim rezultatima drugih istraživanja /Megan L i sar., 2013, Fu-Min Fang i sar., 2004, Wang W i sar., 2012, Fan KH i sar.,2010, Razak AA i sar., 2010/. Primenom Hi kvadrat testa pokazano je da ima povezanosti preživljavanje sa stadijumom bolesti, takve da je veći broj preživelih u stadijumima I i II. Ovakva saznanja su identična rezultatima ostalih istraživanja koja su sprovedena i gde je u većini slučajeva klinički stadijum bolesti bio prediktor-predskazivač preživljavanja i dužine preživljavanja bolesti /Kruaysawat W i sar.,2010, Lin BM i sar., 2013/.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Jovica Milovanović, *Dragoslava Andrejić*, Ana Jotić, Vojko Djukić, Oliver Tošković, Katarina Savić-Vujović, Bojan Pavlović, Goran Stojković, Bojan Banko, Andjela Milovanović, Vera Artiko.

The impact of sociodemographic factors on quality of life and functional impairment in patients treated of oropharyngeal carcinoma. Vojnosanitetski Pregled 2019; June vol.76(No06):pp... ID 13156

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ Faktori rizika, prognostički faktori i kvalitet života u obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela“ dr Dragoslave Andrejić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju potencijalnih faktora rizika za nastajanje malignih tumora usne šupljine i ždrela , kao i uticaja malignih tumora usne šupljine i ždrela na kvalitet života. Analiza trenda obolevanja i umiranja od ovih malignih tumora daje smernice za dalja planiranja terapije. Pokazano je da je primenom opšteg zdravstvenog upitnika SF 36 omogućeno praćenje kvaliteta života zdravih i obolelih kroz zdravstvene koncepte: fizičko i socijalno funkcionisanje, mentalno zdravlje, bol, enerija i slabost, opšta percepcija zdravlja, itd. Podaci dobijeni korišćenjem specifičnih upitnika QLQ C30 i QLQ H&N35 upotrebljeni su u ispitivanju procene kvaliteta života obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela u odnosu na težinu bolesti /lokalizacija, lokalna i regionalna proširenost, histološki tip, nuklearni gradus/, terapiju/ hirurgija, radioterapija, hemioterapija/ i psihosocijalne parametre. Utvrđeni su

nezavisni prediktori lošeg kvaliteta života. Rezultati ovog istraživanja su doprinos poboljšanju kvaliteta života obolelih od malignih tumora usne šupljine i ždrela kao i sagledavanju značaja ovih bolesti u svakodnevnom funkcionisanju i komunikaciji sa okruženjem. Ova ispitivanja daju smernice u planiranju terapijskih modaliteta i rehabilitacije ovih bolesnika i predstavljaju doprinos utvrđivanju faktora koji doprinose dužem preživljavanju obolelih. Utvrđivanje potencijalnih faktora rizika za nastanak ovih tumora bi omogućilo planiranje primarnih i sekundarnih mera prevencije i dalo osnov za dalja istraživanja.

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

Na osnovu svega navedenog komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dragoslave Andrejić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.02.2018. godine

Članovi komisije:

Mentor

Prof.dr Vojko Djukić

Prof.dr Jovica Milovanović

Doc.dr Sanja Krejović- Trivić

Prof.dr Rade Kosanović
