

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03-VĐ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Učestalost pothranjenosti i nedostatka vitamina D kod bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjima i njihov uticaj na ishod bolesti “

kandidata **dr Vladislave Đurašinović**, zaposlene na Klinici za hematologiju, Kliničkog centra Srbije, u Beogradu. Mentor je Prof. dr Sandra Šipetić-Grujučić, a komentor Prof. dr Biljana Mihaljević

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Jelena Bila, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetlana Ignjatović, profesor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Jadranka Maksimović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Doc. dr Sonja Misirlić-Denčić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Goran Bjelaković, profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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 Vladislave Đurašinović napisana je na ukupno 132 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, radna hipoteza i ciljevi rada, pacijenti i metode, rezultati, diskusija, zaključci, literatura i prilozi. U disertaciji se nalazi ukupno 50 tabela i 12 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisane limfoproliferativne bolesti (LPB), njihova klasifikacija, epidemiološke karakteristike najčešćih podtipova LPB, kao što su difuzni B krupnoćelijski limfom (DBKL), folikularni limfom (FL), hronična limfocitna leukemija (HLL), Hočkinov limfom (HL) i multipli mijelom (MM). Navedene su kliničke karakteristike podtipova LPB, kao i njihova dijagnostika i određivanje kliničkog stadijuma bolesti. Zatim su opisani prognostički parametri LPB. Definisana je pothranjenost i istaknut je njen značaj za nastanak i prognozu malignih bolesti. Bliže su objašnjeni upitnici za određivanje nutritivnog statusa koji su korišćeni u istraživanju, a to su: NRS 2002 (engl. *Nutritional risk screening* 2002) i MNA (engl. *Mini nutritional assesment*). Naveden je algoritam za dijagnostiku pothranjenosti prema GLIM (engl. *Global Leadership in Malnutrition*) kriterijumima. U uvodu je opisan vitamin D, njegova hemijska struktura, izvori, absorpcija, transport, skladištenje i toksičnost. Takođe, objašnjena je uloga vitamina D u metabolizmu kostiju i navedene su i neklasične funkcije vitamina D, kao i njegova uloga i značaj za maligne bolesti. .

U poglavlju **radna hipoteza i ciljevi rada** data je radna hipoteza, a potom su precizno definisani sledeći ciljevi rada: Ispitati učestalosti javljanja pothranjenosti i nedostatka 25(OH) vitamina D kod pacijenata sa limfoproliferativnim oboljenjem., Identifikovati nezavisne prediktore potpune ili delimične remisije obolelih od limfoproliferativnih bolesti i odrediti nezavisne prediktore jednogodišnjeg preživljavanja, kao i preživljavanja bez progresije bolesti obolelih od LPB.

U poglavlju **pacijenti i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za hematologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od januara 2014. do septembra 2016. godine. U studiju je uključeno 153 bolesnika sa LPB, i to 70(45,8%) osoba sa DBKL, 20(13,1%) osoba sa FL, 21(13,7%) osoba sa HLL, 22(14,4%) osoba sa HL i 20(13,1%) osoba sa MM. Bolesnici su lečeni, a zatim praćeni do progresije bolesti. Medijana praćenja iznosila je 38 (2-53) meseci. Detaljno su opisani način selekcije ispitanika, kao i kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Kliničkog

centra Srbije i Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak za uključivanje u studiju. Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja. Opisan je način procene funkcionalnog stanja osoba prema ECOG-u (engl. *Eastern Cooperative Oncology group*), pothranjenosti, indeks komorbiditeta na osnovu CIRS-a (engl. *Cumulative Illness Rating Scale*) i CCI-a (engl. *Carlson comorbidity index*) upitnika. Detaljno je objašnjena metodologija određivanja 25(OH) vitamina D u serumu, a definisane su i vrednosti koje ukazuju na izrazito težak nedostatak, težak nedostatak, nedovoljan i normalan nivo ovog vitamina u serumu. Naveden je način lečenja bolesnika, kao i način procene terapijskog odgovora, kao i značenje povoljnog i nepovoljnog terapijskog odgovora. Definisan je pojam progresije bolesti. Opisane su statističke metode korišćene u obradi podataka.

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 109 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Nadjeno je da je učestalost pothranjenosti 10,5% prema ITM, 35,9% prema NRS 2002, a čak 42% prema MNA upitniku. Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti pothranjenosti prema ITM u odnosu na NRS 2002 i MNA upitnik ($p < 0,001$). Učestalost pothranjenih nije se značajno razlikovala prema polu, starosti (u odnosu na granicu od 60 godina) i kliničkom stadijumu bolesti. Postojala je značajna razlika u učestalosti pothranjenosti (prema NRS 2002 i MNA upitniku) među pacijentima sa LPB u odnosu na njihov funkcionalni status određen ECOG skalom (tj. između bolesnika koji su sposobni i za lakši rad (0-1) u odnosu na bolesnike sa prisutnom ali smanjenom pokretljivošću (2)). Osobe sa višim komorbiditetnim indeksom, $CIRS \geq 3$, bile su značajno češće pothranjene, kada je

pothranjenost određivana prema NRS 2002 ($p=0,036$). Nije bilo značajne razlike u učestalosti pothranjenosti kada je komorbiditet procenjivan na osnovu CCI. U grupi bolesnika sa prisutnom infiltracijom gastrointestinalnog trakta je nađena značajno veća učestalost pothranjenih prema NRS 2002 upitniku ($p=0,042$) i ITM ($p=0,031$). Kod bolesnika sa ekстранodalnom bolešću nađena je značajno veća učestalost pothranjenih kada je pothranjenost procenjivana prema NRS 2002 ($p=0,033$) i MNA ($p=0,038$) upitnicima. Nije bilo značajne razlike u učestalosti pothranjenosti u odnosu na pušački status bolesnika. Najveća učestalost pothranjenih, prema sva tri upitnika, je nađena kod bolesnika sa HL, a najniža kod bolesnika sa HLL. Nije nađena značajna razlika u odnosu na povoljan ili nepovoljan terapijski odgovor između pothranjenih i nepothranjenih bolesnika, kao ni u odnosu na progresiju bolesti unutar jedne godine od lečenja. Pothranjeni bolesnici, prema ITM, su imali značajno češće progresiju bolesti unutar celog perioda praćenja u odnosu na nepothranjene prema ovom indeksu ($p=0,027$), kao i kraću prosečnu dužinu preživljavanja ($p=0,045$ za Long rank test).

Analizom serumske koncentracije 25(OH) vitamina D kod osoba sa LPB nađeno je da je njegova prosečna vrednost pre lečenja iznosila $34,4 \pm 13,6$ nmol/l, a medijana 33 (6,76-70,9) nmol/l, što predstavlja vrednost koja ukazuje na nedostatak ovog vitamina u celoj ispitivanoj grupi. Interesantno je da nijedna ispitivana osoba nije imala normalan nivo 25(OH) vitamina D ≥ 75 nmol/l. Nije nađena statistički značajna razlika u nivou 25(OH) vitamina D u serumu osoba sa LPB prema polu i starosti, a ni prema podtipu LPB. Najveću učestalost izrazito teškog nedostatka 25(OH) vitamina D (≤ 25 nmol/l) imali su bolesnici sa HL (45%). Ipak, nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika sa izrazito teškim, teškim ($>25-50$ nmol/l) i nedovoljnim nivoom ($>50-75$ nmol/l) vitamina D u serumu pre lečenja prema podtipu LPB. Bolesnici sa lošijim funkcionalnim stanjem prema ECOG-u (2) imali su značajno češće izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D u odnosu na one sa boljim funkcionalnim statusom prema ECOG skali (0-1) ($p=0,016$), kao i bolesnici koji su bili pothranjeni prema ITM u odnosu na nepothranjene prema istom indeksu ($p=0,019$).

Učestalost nedostatka 25(OH) vitamina D se nije razlikovala prema vrednosti CRP-a (C reaktivnog proteina), kao ni prema pušačkom statusu ispitanika. Nađena je negativna korelacija između vrednosti CRP-a i vrednosti 25(OH) vitamina D u serumu ($p=0,043$). Povoljan terapijski odgovor je statistički značajno ređe postignut u grupi osoba sa izrazito teškim nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu pre započinjanja lečenja ($p=0,005$), dok nije nađena značajna razlika u progresiji bolesti unutar jedne godine ($p=0,055$). Statističkom analizom preživljavanja bez progresije bolesti nađeno je da osobe sa izrazito teškim nedostatkom 25(OH) vitamina D pre započinjanja lečenja imaju statistički značajno kraće preživljavanje ($p=0,018$ za Long rank test). Prema rezultatima multivarijantne regresione analize nezavisni prediktori terapijskog odgovora su: povišena LDH (laktat dehidrogenaza) ($p=0,048$) i izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D pre započinjanja lečenja ($p=0,003$). Značajni nezavisni prediktori jednogodišnjeg preživljavanja bez progresije bolesti, prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize, su: pol ($p=0,022$), LDH ($p<0,001$), funkcionalno stanje prema ECOG-u (0,030), CIRS skor (0,004) i izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D pre lečenja. Multivarijantna Koksova regresiona analiza je pokazala da statistički značaj u predikciji preživljavanja bez progresije kod osoba sa limfoproliferativnim bolestima imaju: pol ($p=0,020$), LDH ($p<0,001$), CIRS skor (0,003) i izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D pre lečenja ($p=0,004$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, određivanje pothranjenosti i serumske vrednosti 25(OH) vitamina D nisu bile deo svakodnevne kliničke prakse u lečenju bolesnika sa LPB. Objavljeni podaci u ovoj ciljnoj grupi su, takođe, oskudni, pogotovo za podtipove LPB. Takođe, nema publikovanih radova u kojima je pothranjenost određivana korišćenjem tri upitnika. U studiji Hongzhehn i sar (2017), među bolesnicima sa DBKL oko jedne trećine bolesnika je bilo pothranjeno prema NRS 2002 upitniku, što je slično rezultatima dobijenim u studiji Bozzetija i sar. iz 2012. godine koja je obuhvatila bolesnike sa Non Hodgkin limfomom, a što je u skladu sa našim rezultatima istraživanja. Pothranjenost, određena prema MNA upitniku, je bila najveća u svim ispitivanim podtipovima LPB, a u celoj grupi je iznosila 42%, što je, takođe, u skladu

sa objavljenim podacima (Myoung-Ha i sar, 2015.). U našem istraživanju utvrđeno je da bolesnici sa niskim ITM \leq 20,5kg/m² imaju značajno kraće preživljavanje, što je u skladu sa objavljenim podacima u populaciji bolesnika sa agresivnim limfomom (Park i sar, 2014.). Do sada je pokazano u brojnim studijama da bolesnici sa infiltracijom gastrointestinalnog trakta (GIT) imaju značajno veću učestalost pothranjenosti u odnosu na bolesnike bez infiltracije GIT (Bozzeti i sar, 2012.), što je potvrđeno i u našem istraživanju. Bolesnici sa lošijim opštim funkcionalnim stanjem prema ECOG-u (2) imali su znatno češće izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D. Međutim, u do sada objavljenim istraživanjima nije ispitivan uticaj nedostatak 25(OH) vitamina D na opšte funkcionalno stanje bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjima (Drake i sar., 2010. i Aref i sar., 2013.). Interesantno je da je kod bolesnika sa HL nađena najniža koncentracija 25(OH) vitamina D u odnosu na bolesnike sa drugim podtipom LPB. Rad novijeg datuma pokazuje da postoji značajno veća incidencija i mortalitet od HL u zimskom periodu i u višim geografskim širinama što se dovodi u vezu sa deficitom vitamina D (Borchmann i sar, 2017.). Kod više od polovine bolesnika sa izrazito teškim nedostatkom 25(OH) vitamina D postignut je nepovoljan terapijski odgovor, što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Ng i sar, 2008. i Aref i sar, 2013.) Takođe, značajno kraće preživljavanje imale su osobe bez progresije LPB sa izrazito teškim deficitom 25(OH) vitamina D, što je u skladu sa drugim publikovanim radovima (Aref i sar., 2013.). Serumska vrednost LDH je prediktor jednogodišnjeg preživljavanja bez progresije LPB, kao i preživljavanja bez progresije tokom ukupnog perioda praćenja. Što je potvrdila studija sprovedena na bolesnicima sa DBKL (Hong i sar, 2013.), kao i na bolesnicima sa HL (Garsija i sar, 1993.). Uticaj komorbiditeta se pokazao kao značajan za progresiju bolesti unutar godinu dana, što je, takođe, u skladu sa rezultatima drugih istraživača (Saygin i sar., 2017.). U našoj studiji, kao i u drugim studijama (Ng i sar., 2008., Drake i sar., 2010. i Aref i sar., 2013.), značajni nezavisni prediktori preživljavanja bez progresije LPB su: pol, LDH, komorbiditet i izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Djurasinović VT, Mihaljević BS, Šipetić Grujičić SB, Ignjatović SD, Trajković G, Todorović-Balint MR, Antić DA, Bila JS, Andjelić BM, Jeličić JJ, Vuković VM, Nikolic AM, Klek S. 25(OH) vitamin D deficiency in lymphoid malignancies, its prevalence and significance. Are we fully aware of it? Support care cancer (2018) 26:2825. doi: 10.1007/s00520-018-4101-9

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Učestalost pothranjenosti i nedostatka vitamina D kod bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjima i njihov uticaj na ishod bolesti“ dr Vladislave Đurašinović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja pothranjenosti i nedostatka vitamina D na ishod lečenja i preživljavanje kod bolesnika sa limfoproliferativnim oboljenjima. U ovoj doktorskoj tezi dat je pregled savremenih preporuka za određivanje pothranjenosti, a korišćeni upitnici predstavljaju savremene upitnike za skrining. Rezultati istraživanja pokazuju da pothranjeni bolesnici, tj. bolesnici sa niskim ITM, pre početka lečenja imaju češću progresiju bolesti unutar perioda praćenja, kao i kraće preživljavanje bez progresije bolesti. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da osobe sa izrazito teškim nedostatkom 25(OH) vitamina D u serumu imaju nižu učestalost povoljnog terapijskog odgovora, češću progresiju LPB unutar godinu dana, kao i kraće preživljavanje bez progresije bolesti. Osim toga, pokazano je da su bolesnici sa HL najčešće pothranjeni prema svim korišćenim upitnicima. Istovremeno, kod ovih bolesnika je najčešće nađen izrazito težak nedostatak 25(OH) vitamina D pre lečenja. Ovo istraživanje opravdava dalja istraživanja radi boljeg rasvetljavanja uticaja pothranjenosti i nedostatka 25(OH) vitamina D, kao i upotrebu potporne terapije zajedno sa kurativnim lečenjem bolesnika sa limfoproliferativnim bolestima.

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 Vladislave Đurašinović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.05.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Jelena Bila

Prof. dr Svetlana Ignjatović

Prof. dr Jadranka Maksimović

Doc. dr Sonja Misirlić- Denčić

Prof. dr Goran Bjelaković

Mentor:

Prof. dr Sandra Šipetić- Grujičić

Komentor:

Prof. dr Biljana Mihaljević
