

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Suzana V. Matković

PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA POJAVU  
RECIDIVA I METASTAZA KOD OSOBA SA  
VISOKORIZIČNIM MELANOMOM KOŽE I UTICAJ  
BOLESTI NA KVALITET ŽIVOTA

Doktorska disertacija

Beograd, 2021

UNIVERSITY IN BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Suzana V. Matković

PROGNOSTIC FACTORS FOR RECURRENCE  
AND METASTASES IN PERSONS WITH HIGH-  
RISK CUTANEOUS MELANOMA AND THE  
IMPACT OF THE DISEASE ON THE QUALITY  
OF LIFE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

## Mentor, komentor i članovi komisije za odbranu doktorske disertacije

### Mentor:

Prof.dr Nataša Maksimović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

### Komentor:

Prof. dr Danijela Dobrosavljević Vukojević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za dermatovenerologiju

### Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju
2. Prof. dr Ivan Marković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
3. Prof. dr Lidija Kandolf Sekulović, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane u Beogradu, Vojnomedicinska akademija

Datum odbrane:

## ZAHVALNICA

*Zahvaljujem se svima koji su mi pružili podršku u izradi ovog rada, a posebno:*

*Mentoru, prof. dr Nataši Maksimović na velikoj profesionalnoj posvećenosti i motivisanosti, stručnim savetima, nesebičnoj pomoći i izdvojenom vremenu, a posebno, beskrajnom strpljenju koje je uvek imala, čak i onda kada ga ja nisam imala.*

*Veliku zahvalnost dugujem komentoru, prof.dr Danijeli Dobrosavljević Vukojević na dugogodišnjoj divnoj profesionalnoj saradnji i stručnoj podršci, iskrenom prijateljskom odnosu, kao i na idejama i inicijativama koje je prenela na mene.*

*Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Tatjani Pekmezović i njenim kolegama sa Katedre za epidemiologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu koji su me edukovali, proširili i zaokružili moja znanja, čime su pomogli da na sveobuhvatniji način pristupam onkološkim pacijentima u svom svakodnevnom radu.*

*Želim da se zahvalim doc. dr Tatjani Gazibari, Katedra za epidemiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu i asist.dr Jeleni Dotlić, Katedra za ginekologiju i akušerstvo Medicinskog fakulteta u Beogradu, koje su mi svojim znanjem, izdvojenim vremenom, uz stručnu podršku, pružile neprocenjivu pomoć u obradi podataka i izradi ove disertacije.*

*Izražavam zahvalnost dragim kolegama iz Klinike za medikalnu onkologiju i Odeljenja za kliničke laboratorije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije na dobroj volji, velikom trudu i odvojenom vremenu pri pomoći koju su mi pružili tokom prikupljanja i obrade podataka.*

*Zahvalna sam i svim članovima Komisije na izdvojenom vremenu i volji da učestvuju u stručnoj proceni ove disertacije.*

*Posebnu zahvalnost dugujem mojim pacijentima obolelim od melanoma, koji su, uprkos teškim trenucima u kojima se nalaze, imali želju, volju i snagu da učestvuju u ovom istraživanju i omogućili mi da bolje razumem uticaj dijagnostikovanog melanoma na njihov svakodnevni život.*

***Ovaj rad posvećujem***

***Onima koje najviše volim – mojoj porodici***

# PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA POJAVU RECIDIVA I METASTAZA KOD OSOBA SA VISOKORIZIČNIM MELANOMOM KOŽE I UTICAJ BOLESTI NA KVALITET ŽIVOTA

## Sažetak

**UVOD:** Melanom je maligni tumor koji zbog svoje ozbiljnosti i težine ima uticaj na kvalitet života obolelih. Kvalitet života osoba kod kojih je dijagnostikovao visokorizični melanom kože (IIC i III stadijum) može se vremenom menjati, u zavisnosti od toka bolesti. Osobe sa melanomom kože, nakon primarnog hirurškog lečenja, imaju povećan rizik za loko -regionalni recidiv bolesti i/ili udaljene metastaze i za smrtni ishod usled progresije bolesti. Najvažniji prognostički faktori koji imaju ulogu u predviđanju toka bolesti nakon primarnog hirurškog lečenja su histomorfološke karakteristike melanoma, karakteristike pacijenata i serološki parametri.

**CILJ:** Ciljevi istraživanja bili su: ispitati validnost i pouzdanost upitnika za merenje kvaliteta života, prethodno lingvistički i kulturološki adaptiranog na srpski jezik; proceniti kvalitet života osoba sa melanomom kože nakon završenog primarnog hirurškog lečenja i u periodu 6–12 meseci od postavljanja dijagnoze (u slučaju pojave recidiva i ranije); ispitati prediktore promene kvaliteta života osoba sa melanomom tokom godinu dana praćenja i ispitati prediktore pojave recidiva i metastaza melanoma.

**METOD:** Istraživanje je sprovedeno od juna 2017. do decembra 2018. godine u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. U cilju validacije Upitnika za funkcionalnu procenu terapije raka – melanoma (FACT-M) sprovedena je studija preseka. Za longitudinalno ispitivanje kvaliteta života, kao i za procenu ishoda bolesti (recidivi i metastaze) primenjena je prospektivna kohortna studija. U studiju su uključeni ispitanici sa histopatološki dokazanim melanomom kože u kliničkom stadijumu IIC, IIIA, IIIB i IIIC, kod kojih klinički i radiografski nisu potvrđeni znaci bolesti nakon primarnog hirurškog lečenja. Sociodemografski i klinički podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije i uz pomoć opšteg upitnika. Za inicijalno i kontrolno merenje kvaliteta života korišćeni su Opšti upitnik za merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (SF-36) i upitnik FACT-M. Kvalitet života je procenjivan tokom dva merenja: nakon završenog primarnog hirurškog lečenja i potvrde dijagnoze visokorizičnog melanoma kože i nakon 6 do 12 meseci, a u slučaju pojave recidiva i metastaza i ranije. Za procenu stepena depresivnosti primenjena je Bekova skala depresivnosti (BDI). Takođe, praćene su vrednosti laktatdehidrogenaze (LDH), C-reaktivnog proteina (CRP) i vitamina D u krvi.

**REZULTATI:** Srpska verzija upitnika FACT-M pokazala je dobru unutrašnja konzistentnost merenu Kronbahovim alfa koeficijentom (0,912) i MekDonaldovim omega koeficijentom (0,904). Utvrđeno je da je Skala funkcionalne procene opšte terapije raka (FACT-G) u našoj populaciji imala sedam, umesto četiri domena. Melanomska skala (MS) i melanomska hirurška skala (MSS) nisu odgovarale originalnoj jednodimenzionalnoj strukturi. Inicijalni kvalitet života povezan sa zdravljem je bio bolji, ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, niži Funkcionalni performans status pacijenata (ECOG PS) i viši nivo vitamina D u serumu. Kvalitet života povezan sa zdravljem na kontroli bio je bolji, ako su ispitanici i dalje bili zaposleni tokom praćenja, ako su imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, niži Breslow skor, odsustvo metastaza i niži nivo CRP u serumu na kontrolnom merenju. Osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem razvile su više depresivnih simptoma tokom praćenja ( $B = -2,50$ , 95% interval poverenja [IP]  $-3,05--1,94$ ,  $p=0,001$ ), imale su povećanje TNM-T stadijuma melanoma ( $B = -4,46$ , 95% IP  $-8,76--0,16$ ,  $p=0,042$ ) i prisustvo metastaza ( $B = -24,36$ , 95% IP  $-36,55--12,16$ ,  $p=0,001$ ). Inicijalni FACT-M skor

je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma i viši nivo vitamina D u serumu. Kontrolni FACT-M skor je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici bili stariji, ako su imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, odsustvo metastaza i niži nivo CRP u serumu na kontrolnom merenju. Osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa melanomom razvile su više depresivnih simptoma tokom praćenja ( $B = -1,29$ , 95% IP  $-1,97--0,62$ ,  $p = 0,001$ ) i ukupni kvalitet života povezan sa zdravljem im se pogoršao ( $B = 0,27$ , 95% IP  $0,06-0,47$ ,  $p = 0,011$ ), imale su povećanje TNM-T stadijuma melanoma ( $B = -3,47$ , 95% IP  $-6,35--0,60$ ,  $p = 0,019$ ), prisustvo metastaza ( $B = -23,15$ , 95% IP  $-33,02--13,28$ ,  $p = 0,001$ ) i viši nivo CRP-a na kontroli ( $B = -19,18$ , 95% IP  $-30,69--7,68$ ,  $p = 0,001$ ). Postojanje ulceracija na inicijalnom merenju bilo je povezano sa nastankom recidiva melanoma nakon praćenja (unakrsni odnos [UO] =  $0,02$ , 95% IP  $0,00-0,67$ ,  $p = 0,029$ ). Muški pol (UO =  $6,70$ , 95% IP  $1,10-40,73$ ,  $p = 0,039$ ) i viši stepen širenja melanoma u limfnim čvorovima (TNM-N) na početku studije (UO =  $1,83$ , 95% IP  $1,31-2,55$ ,  $p = 0,001$ ) povezani su sa pojavom udaljenih metastaza melanoma nakon praćenja.

**ZAKLJUČAK:** Srpska verija upitnika FACT-M je validan i pouzdan instrument za procenu kvaliteta života osoba sa melanomom kože. Potvrđena je jaka povezanost razvoja metastatske bolesti sa pogoršanjem kvaliteta života. Identifikovan je niz prediktora promene kvaliteta života nakon 6-12 meseci praćenja, uključujući simptome depresivnosti, nivo vitamina D i CRP u serumu i klasifikaciju tumora prema TNM-T. Takođe, postojanje ulceracije, muški pol i veći stepen širenja melanoma u limfnim čvorovima, bili su povezani sa pojavom recidiva i metastaza melanoma.

**Ključne reči:** melanom, kvalitet života, prognostički faktori, vitamin D, recidivi, metastaze, SF-36, FACT-M, BDI

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK broj:**

# PROGNOSTIC FACTORS FOR RECURRENCE AND METASTASES IN PERSONS WITH HIGH-RISK CUTANEOUS MELANOMA AND THE IMPACT OF THE DISEASE ON THE QUALITY OF LIFE

## Abstract

**BACKGROUND:** Melanoma is a malignant tumor that has an impact on the quality of life of a patient due to the severity and potential complications. The quality of life of persons diagnosed with high-risk cutaneous melanoma (stages IIC and III) may change over time, depending on the course of the disease. People with high-risk cutaneous melanoma, have an increased risk of loco-regional relapse and/or developing distant metastases as well as a higher risk of dying due to the disease progression after primary surgical treatment. The most important prognostic factors that may have a role in disease prognosis after the primary (surgical) treatment are the histomorphological characteristics of melanoma, patient's characteristics, but also some serological indicators.

**OBJECTIVES:** The objectives of the study were: to examine the validity and reliability of the quality of life questionnaire, which was previously linguistically and culturally adapted in Serbian language; to assess the quality of life of persons with cutaneous melanoma after the primary surgical treatment and after 6-12 months of follow-up (in case of recurrence even earlier); to examine the predictors of change in the quality of life of people with melanoma over 1 year of follow-up; to examine the predictors of melanoma recurrence and metastases.

**METHODS:** The study was conducted from June 2017 to December 2018 at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia. To validate the Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M), a cross-sectional study was conducted. A prospective cohort study was used for longitudinal examination of the quality of life as well as for the assessment of melanoma outcomes (recurrence and metastases). This study included subjects with histopathologically verified cutaneous melanoma in clinical stages IIC, IIIA, IIIB and IIIC, among whom no signs of disease were clinically and radiographically present after the primary surgical treatment. The sociodemographic and clinical data were collected from the medical records and using a general questionnaire. Short Form 36 Health Survey (SF-36) and FACT-M were used to quantify quality of life. The quality of life was assessed: after the primary surgical treatment and confirmation of the diagnosis of high-risk melanoma and after 6-12 months (in case of recurrence and/or metastases even earlier). The Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess the degree of depressive symptoms. Also, lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP) and vitamin D values were monitored.

**RESULTS:** The Serbian version of the FACT-M questionnaire showed good internal consistency as measured by the Cronbach's alpha coefficient (0.912) and the McDonald's omega coefficient (0.904). It was found that the Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) in our population had 7 instead of 4 domains. The Melanoma scale (MS) and Melanoma surgery scale (MSS) did not fit the original one-dimensional structure. The baseline health-related quality of life was higher, i.e. better, if the participants had a lower BDI score, i.e. fewer depressive symptoms, lower ECOG Performance Status (ECOG PS), and higher serum vitamin D levels. The control health-related quality of life was higher, i.e. better, if the participants were still employed during follow-up, had a lower BDI score, i.e. fewer depressive symptoms, lower Breslow score, absence of metastases, and lower serum CRP levels on control measurement. Individuals who had a greater decline in the health-related quality of life developed more depressive symptoms over follow-up ( $B = -2.50$ , 95% confidence interval [CI] -

3.05--1.94,  $p = 0.001$ ), had a progression of melanoma according to TNM-T classification ( $B = -4.46$ , 95% CI -8.76--0.16,  $p = 0.042$ ) and the metastases ( $B = -24.36$ , 95% CI -36.55--12.16,  $p = 0.001$ ). The baseline FACT-M score was higher, i.e. better if the respondents had a lower BDI score, i.e. fewer depressive symptoms and higher serum vitamin D levels. The control FACT-M score was higher, i.e. better if the respondents were older, had a lower BDI score, i.e. fewer depressive symptoms, the absence of metastases, and lower serum CRP levels on check. Individuals who had a greater decline in quality of life associated with melanoma developed more depressive symptoms over follow-up ( $B = -1.29$ , 95% CI -1.97--0.62,  $p = 0.001$ ), their overall health-related quality of life worsened ( $B = 0.27$ , 95% CI 0.06-0.47,  $p = 0.011$ ), had a progression of melanoma according to TNM-T classification ( $B = -3.47$ , 95% CI -6.35--0.60,  $p = 0.019$ ), developed metastases ( $B = -23.15$ , 95% CI -33.02--13.28,  $p = 0.001$ ) and had a higher level of CRP on follow-up check ( $B = -19.18$ , 95% CI -30.69--7.68,  $p = 0.001$ ). Presence of ulcerations at baseline was associated with melanoma recurrence after follow-up (Odds ratio [OR] = 0.02, 95% CI 0.00-0.67,  $p = 0.029$ ). Being male (OR = 6.70, 95% CI 1.10-40.73,  $p = 0.039$ ) and having higher rate of lymph node melanoma spread (TNM-N) at baseline (OR = 1.83, 95% CI 1.31-2.55,  $p = 0.001$ ) were associated with the occurrence of melanoma metastases after follow-up.

**CONCLUSION:** The Serbian version of the FACT-M is a valid and reliable instrument for the assessment of quality of life of people with cutaneous melanoma. A strong association between the occurrence of metastases and decline in the quality of life has been confirmed. An array of predictors of change in quality of life was identified after 6-12 months of follow-up, including depressive symptoms, serum vitamin D and CRP levels, and the tumor classification according to TNM-T. Also, having ulcerations, male gender and a higher degree of melanoma spread in the lymph nodes have been associated with the occurrence of melanoma recurrence and metastases.

**Key words:** melanoma, quality of life, prognostic factors, vitamin D, recurrence, metastases, SF-36, FACT-M, BDI

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Epidemiology

**UDK number:**



## SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1 Melanom – defincija i epidemiološke karakteristike.....	1
1.2 Znaci i simptomi melanoma.....	2
1.3 Vrste melanoma.....	3
1.4 Kliničko – patološki tipovi melanoma kože.....	4
1.5 Histopatološka dijagnoza melanoma kože.....	7
1.6 Klinički stadijumi melanoma kože .....	8
1.7 Lečenje melanoma kože.....	10
1.8 Faktori rizika.....	12
1.9 Prognostički faktori.....	14
1.9.1 Histomorfološke karakteristike melanoma.....	14
1.9.2 Demografske karakteristike i klinički faktori.....	16
1.9.3 Serološki prognostički faktori.....	16
1.10 Visokorizični melanom.....	18
1.11 Prevencija melanoma kože.....	18
1.12 Kvalitet života i kvalitet života povezan sa zdravljem.....	19
1.12.1 Instrumetni za merenje kvaliteta života.....	20
1.12.2 Kvalitet života osoba sa melanomom.....	22
2. Ciljevi istraživanja.....	24
3. Materijal i metode.....	25
3.1 Tip studije.....	25
3.2 Mesto i period istraživanja.....	25
3.3 Selekcija ispitanika.....	25
3.3.1 Kriterijumi za uključivanje u studiju preseka.....	25
3.3.2 Kriterijumi za isključivanje iz studije preseka.....	25
3.3.3 Kriterijumi za uključivanje u prospektivnu kohortnu studiju.....	25
3.3.4 Kriterijumi za isključivanje iz prospektivne kohortne studije.....	26
3.3.5 Određivanje adekvatne veličine uzorka.....	26
3.4 Instrumenti merenja – studija preseka.....	28
3.4.1 Validacija upitnika FACT-M.....	28
3.5 Instrumenti merenja – prospektivna kohortna studija.....	29
3.5.1 Opšti upitnik.....	29
3.5.2 Medicinska dokumentacija.....	30
3.5.3 Opšti upitnik za merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem – SF – 36.....	31
3.5.4 Bekova skala depresivnosti.....	32
3.6 Način praćenja ispitanika u prospektivnoj kohortnoj studiji.....	33
3.7 Statistička analiza.....	34
3.7.1 Analiza validnosti upitnika FACT-M.....	34
3.7.2 Deskriptivna statistika.....	35
3.7.3 Analiza prediktora kvaliteta života.....	35
3.7.4 Analiza prediktora recidiva i metastaza.....	36

4.	Rezultati .....	37
4.1	Validacija upitnika FACT-M.....	37
4.1.1	Interna konzistencija.....	38
4.1.2	Konstrukciona validnost – eksplorativna i konfirmatorna faktorska analiza.....	39
4.1.3	Diskriminatorsna/paralelna validnost.....	42
4.2	Procena kvaliteta života.....	46
4.2.1	Demografske karakteristike ispitanika.....	46
4.2.2	Korelacije ispitivanih parametara i kvaliteta života osoba sa melanomom kože .....	50
4.2.3	Prediktori promene kvaliteta života osoba sa melanomom kože.....	60
4.3	Procena ishoda bolesti nakon praćenja ispitanika.....	79
4.3.1	Faktori povezani sa pojavom recidiva melanoma.....	85
4.3.2	Faktori povezani sa pojavom udaljenih metastaza melanoma.....	86
5.	Diskusija.....	88
6.	Zaključci .....	104
7.	Literatura .....	106

## 1. UVOD

Melanom je bolest visokog malignog potencijala sa sposobnošću za širenje u regionalne limfne čvorove i udaljene organe. Istorijski, pređen je veoma dug put od najranije opisanih slučajeva melanoma u predkolumbijskoj Južnoj Americi, preko istraživanja viktorskih anatoma, do 21. veka i revolucionarnih saznanja o biologiji melanoma, melanogenezi i genskim mutacijama koje su uslovile pronalazak i primenu moderene i efikasne terapije ove bolesti, čiji je primarni cilj pretvaranje melanoma u hroničnu bolest (1). Međutim, uprkos intezivnim kampanjama primarne prevencije širom sveta, ranijeg otkrivanja bolesti i uvođenja efikasnije terapije, melanom i dalje za određen broj obolelih osoba ostaje bolest sa mogućim letalnim ishodom.

### 1.1. Melanom – definicija i epidemiološke karakteristike

Melanom je maligni tumor koji potiče od pigmentnih ćelija – melanocita koje proizvode pigment melanin. Može da se javi na svim delovima tela gde su melanociti prisutni – koža, sluznica i oko (2). To je redak maligni tumor koji čini oko 1% svih malignih tumora i oko 3-4% svih tumora kože, međutim, zbog visokog malignog potencijala i agresivnosti, uzrok je smrti u oko 75% slučajeva tumora kože (3).

Poslednjih dekada učestalost obolevanja u svetu je u porastu, dok stopa mortaliteta ne prati porast incidencije, izuzev kod starije populacije. Razlog tome su najverovatnije intezivne kampanje prevencije, poboljšanje rane dijagnostike, kao i uvođenje u sistemsku terapiju novih lekova (target i imunoterapija) (4–6). Podaci pokazuju trend porasta učestalosti obolevanja od melanoma u svetu. Prosečna stopa obolevanja 1990. godine je bila 2,3/100.000 za muškarce i 2,2/100.000 za žene, dok je 2006. godine bila 3,1/100.000 za muškarce i 2,8/100.000 za žene (7,8). Tokom 2015. godine, standardizovana stopa incidencije melanoma u svetu je bila 5/100.000 stanovnika (9). Podaci Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) za 2020. godinu ukazuju da se najviše stope obolevanja beleže u Australiji, Novom Zelandu, kao i u zapadnoj Evropi (10).

U zemljama Evrope, stopa obolevanja varira od 3-5/100.000 u Mediteranskim zemljama, do 12-35/100.000 u zemljama nordijskog područja. Kao i u svetu, tako je i u zemljama Evrope poslednjih dekada zabeležen je trend porasta incidencije melanoma. Analiza podataka iz 18 evropskih registara za rak pokazala je, da je između 1995. i 2012. godine učestalost obolevanja od melanoma porasla sa 4 na 7,7% za muškarce i sa 3 na 6,3% za žene (11).

Prosečni uzrast u trenutku dijagnostikovanja melanoma je 65 godina. Češće se dijagnostikuje kod muškaraca, pri čemu je učestalost obolevanja dva puta veća nakon 65. godine života. Pre 50. godine života češće se dijagnostikuje kod osoba ženskog pola. Sa porastom incidencije melanoma u svetu registruje se i porast incidencije kod mlađe populacije (12). Melanom je najčešći karcinom kod osoba uzrasta od 25-29 godina, a drugi karcinom po učestalosti kod adolescenata i mladih osoba uzrasta od 15-25 godina, naročito u Evropi, Severnoj Americi, Australiji i na Novom Zelandu (7).

Poslednjih decenija stopa mortaliteta melanoma ne prati učestalost obolevanja, dok izuzetak čini starija populacija. Procenjene stope mortaliteta se razlikuju u zavisnosti od dela sveta i najviše su u Australiji i na Novom Zelandu (6,9/100.000). U Evropi je generalno niža, ali i tu postoje varijacije, tako da je u severnom delu Evrope stopa mortaliteta melanoma viša u odnosu na južni deo Evrope (2,5/100.000 vs. 1,6/100.000). Najvišu stopu mortaliteta u severnoj Evropi ima Norveška i to 4,7/100.000 i Švedska 3,5/100.000. Generalno, u svetu, stope smrtnosti od melanoma su niže kod žena nego kod muškaraca i kod mlađih osoba u poređenju sa starijom populacijom (13).

Podaci Centralnog registra za rak Republike Srbije za 2015. godinu ukazuju da je melanom bio dvanaeseti najčešći maligni tumor, kako u pogledu obolevanja, tako i u umiranju kod oba pola. Činio je 1,7% svih malignih tumora, odnosno 1,4% u strukturi umiranja od malignih bolesti. Tokom 2015. godine standardizovana stopa incidencije (ASR-W) melanoma iznosila je 5,1/100.000 stanovnika, dok standardizovana stopa mortaliteta (ASR-W) bila 2,08/100.000 stanovnika (14). Navedeni podaci imaju ograničenu vrednost s obzirom da se odnose na centralnu Srbiju, bez podataka iz Vojvodine i Kosova. Prema podacima SZO i IARC procenjena incidencija melanoma u Srbiji je 9,7/100.000 kod muškaraca i 8,4/100.000 kod žena (15), što svrstava Srbiju u zemlje sa nižim rizikom obolevanja od melanoma. Uprkos tome, procene jasno ukazuju da su muškarci u Srbiji u visokom riziku umiranja od melanoma. Dodatno, podaci ukazuju da se kod naših pacijenata u 40-50% registruju debeli melanomi, koji su visoko rizični za pojavu recidiva i metastaza nakon primarnog hirurškog lečenja. Iako taj procenat opada tokom poslednje dekade, još uvek je daleko veći u odnosu na zemlje Evrope, poput Nemačke (medijana debljine po Breslow-u 0,57mm – 2000. godina) ili nordijskih i zemalja zapadne Evrope gde pri dijagnozi 60-70% melanoma ima debljinu manju od 1mm (16,17).






## 1.2. Znaci i simptomi melanoma

Oko 30% melanoma kože nastaje usled promene postojećeg mladeža dok se kod 70% bolesnika javlja na prethodno nepromenjenoj koži. Melanom može da nastane bilo gde na koži, a predilekciona mesta su grudni koš i leđa kod muškaraca i koža donjih ekstremiteta kod žena. Obično se prezentuje kao pigmentna promena kože različite velične, često veća od običnog mladeža, različite nijanse braon boje, mada može da bude i drugih boja poput crne, plave i crvene boje. Može biti nepravilnog oblika i iregularnih ivica. Česta je pojava svraba, ali i krvavljenja, pogotovo ako se radi o mladežu koji je lokalizovan na mestu koje iritira odeća ili obuća. Poseban problem u dijagnostici predstavljaju melanomi koji ne izgledaju tipično, ali i oni lokalizovani u sluznici, subungvalno ili na kosmatim delovima tela.

Svaka promena na koži koja je i najmanje sumnjiva, a posebno mladež koji se vremenom menja zahteva hitan pregled dermatologa. U praćenju promena na koži značajni su samopregledi, a jedan od vodiča za praćenje pigmentnih promena na koži sa ciljem ranog prepoznavanja promena koje bi mogle da ukažu na melanom je pravilo **ABCDE** (slika 1) (18).

Nodularni melanomi kože imaju drugačiju kliničku prezentaciju i za rano prepoznavanje primenjuje se kliničko **EGF** pravilo:

- **E** – elevacija (engl. *Elevation*) – bilo koja promena koja je iznad nivoa kože
- **F** – promena tvrda na palpaciju (engl. *Firm to touch*) – mladež ili promena koja je tvrda na palpaciju
- **G** – kontrinuirani rast (engl. *Growing*) – bilo koja promena na koži koja kontinuirano raste

<b>A</b>	<b>Asimetrija</b> (engl. <i>Asymmetry</i> ) – nejednakost u obliku, boji i veličini	
<b>B</b>	<b>Granica</b> (engl. <i>Border</i> ) – ivice su nepravilne, grube, nejasne, podrivene	
<b>C</b>	<b>Boja</b> (engl. <i>Colour</i> ) – promena nije uniformne boje	
<b>D</b>	<b>Veličina</b> (engl. <i>Diameter</i> ) – melanomi su najčešće veći od 6mm, mada ima i manjih	
<b>E</b>	<b>Evolucija</b> (engl. <i>Evolution</i> ) – promena se menja tokom vremena u veličini, obliku, boji, izdiže se iznad nivoa kože	

Slika 1. ABCDE pravilo za praćenje pigmentnih promena kože

### 1.3. Vrste melanoma

Melanom kože čini oko 90% svih melanoma, a ovoj grupi pored klasičnog melanoma kože pripada i lentigo maligna, akralni lentiginozni melanom i subungvalni melanom. Najčešća lokalizacija melanoma kože kod muškaraca su grudni koš i leđa, dok se kod žena najčešće javlja na koži donjih ekstremiteta, odnosno na mestima koja su izložena sunčevim zracima, međutim, melanomi se takođe često nalaze na vratu ili na licu, ali i na mestima koja nisu izložena suncu poput prepona, gluteusa ili ispod noktiju.

Posebnu vrstu čini melanom nepoznate primarne lokalizacije, sa učestalošću od 1-8% svih melanoma (19). Kod ove vrste melanoma detaljnim dijagnostičkim pretragama se ne može naći primarno mesto melanoma, ali se registruju metastaze u limfnim čvorovima, mekim tkivima ili u visceralnim organima. Najčešće se viđa kod muškaraca u četvrtoj i petoj deceniji života (20) i sličan je po svom genetskom profilu melanomu kože (21). Postoji više teorija koje pokušavaju da objasne nastanak melanoma nepoznate primarne lokalizacije, poput: regresija primarnog kožnog melanoma, prisustvo ektopičnih melanocita ili diferencijacija melanocita od već postojećih pluripotentnih matičnih ćelija u potkožnom tkivu, limfnim čvorovima ili visceralnim organima, de-novo maligna transformacija, ali je moguća i pogrešna dijagnoza primarnog kožnog melanoma, kao i izostanak histopatološke (HP) verifikacije primarnog melanoma kože.

Generalno redak (3–5% svih melanoma), ali najčešći intraokularni malignitet odraslih osoba (oko 85%) je uvealni melanom (22). U odnosu na melanom kože, predstavlja potpuno različit biološki entitet, kako u pogledu incidencije u odnosu na pol, rasu, geografsko područje, tako i po molekularnom profilu (različite hromozomske abnormalnosti i somatske genske mutacije, npr. GNAQ/GNA11 mutacija).

Sa najmanjom učestalošću registruju se melanomi sluznice (mukozalni melanom), koji čine 1% svih melanoma. Oko 50% melanoma sluznice registruje se u predelu glave i vrata, oko 25% u anorektalnom regionu, oko 20% u reproduktivnim organima, dok se u oko 5% viđaju u jednjaku, žučnoj kesi, debelom crevu i u uretri. Kod ove vrste melanoma registruje se KIT mutacija u 20–40%, kao i

NRAS mutacija u oko 10% (izuzetak je melanom vagine – 43%), dok je BRAF mutacija izuzetno retka, praktično odsutna.

#### 1.4. Kliničko-patološki tipovi melanoma kože

Kliničko-patološki se razlikuju četiri tipa melanoma kože:

1. Površno šireći melanom (engl. *Superficial spreading melanoma*, SSM) je najčešći tip koji čini oko 70% svih melanoma kože (23). Kako se često javlja na izloženim delovima tela poput leđa kod muškaraca i na ekstremitetima kod žena, dovodi se u vezu sa intermitentnim izlaganjem UV zračenju i opekotinama iz detinjstva. Oko 75% ovih melanoma nastaje “de novo”, dok oko 25% nastaje iz već postojećih nevusa. Pokazuje varijacije u pigmentaciji i može imati različite nijanse crvene, plave, braon, crne, sive ili bele boje, uz iregularne ivice. Ima tendenciju radijalnog rasta i širi se po površini kože, ali može rasti i u kožu, odnosno imati vertikalni rast (slika 2).



Slika 2. Površno šireći melanom

Preuzeto iz:<https://www.dermnetnz.org/topics/superficial-spreading-melanoma/>

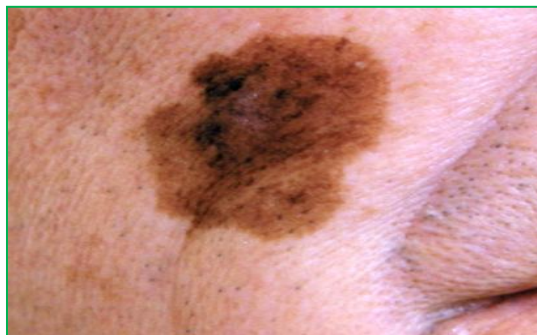
2. Nodularni melanom (engl. *Nodular melanoma*, NM) je drugi najčešći tip melanoma kože sa učestalošću od 15–30% (23). Javlja se na bilo kom delu tela, ali češće na koži lica, grudnog koša i leđa. Ne dovodi se u vezu sa izlaganjem UV zračenju. Retko nastaje iz postojećih nevusa i raste brže i agresivnije od SSM. Osnovna karakteristika ove vrste melanoma kože je vertikalna faza rasta, odnosno odsustvo radijalne faze rasta. Manifestuje se kao čvor uniformne tamnosmeđe boje, ali i crvene, pa čak i boje kože, često simetričnih ivica, a nekada je ulcerisan i može krvariti (24). Pri dijagnozi, gotovo 50% melanoma debljih od 2 mm su nodularni melanom (slika 3).



Slika 3. Nodularni melanom

Preuzeto iz: <https://dermnetnz.org/topics/nodular-melanoma-images/>

3. Lentigo maligna (engl. *Lentigo maligna melanoma*, LM) čini 10–15% svih melanoma kože (23). Javlja se kod osoba starije životne dobi, na delovima kože koji su izloženi direktnim UV zracima bez primene protektivnih sredstava, kao što su koža lica, uši i ruke. Često nastaje od in situ lezije koja odgovara ranom obliku rasta samo u gornjem ili spoljašnjem sloju kože odnosno epidermu. Obično raste spolja po površini kože dugi niz godina, nakon čega počinje rast u kožu. Manifestuje se kao ravna lezija u koži, različite pigmentacije (slika 4). S obzirom na dugogodišnji rast u površnom sloju kože, prognostički je povoljniji od, npr. NM. U anglosaksonskoj literaturi često se spominje lentigo maligna kao in situ lezija i lentigo malignum melanomakao invazivna forma (25).



Slika 4. Lentigo maligna

Preuzeto iz: <https://dermnetnz.org/topics/lentigo-maligna-and-lentigo-maligna-melanoma/>

4. Akralni lentiginozni melanom (engl. *Acral lentiginous melanoma*, ALM) je ređa forma melanoma, dijagnostikuje se u oko 5% kod bele rase, dok kod Afrikanaca i Azijata (Japanci) čini od 30–70% svih melanoma. Najčešće se javlja kod osoba muškog pola starijeg uzrasta (slika 5). Obično nastaje na nekosmatim delovima poput dlanova i tabana, a posebnu varijantnu predstavlja, tzv. subungvalni melanom koji raste ispod nokatne ploče. Ne dovodi se u vezu sa izlaganjem UV zracima.



Subungvalni melanom se manifestuje kao mala, ravna promena boje kože ili tamno smeđe do crne boje. S obzirom na lokalizaciju i kasno otkrivanje može biti lošije prognoze (slika 6).



Slika 5. Akralni lentiginozni melanom

Preuzeto iz: <http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/acral-lentiginous-melanoma-including-subungual-melanoma>



Slika 6. Subungvalni melanom

Preuzeto iz: [https://www.researchgate.net/figure/Subungual-melanoma-of-the-left-thumb-Note-pigmentation-of-the-nail-fold-and-faint\\_fig1\\_272645916](https://www.researchgate.net/figure/Subungual-melanoma-of-the-left-thumb-Note-pigmentation-of-the-nail-fold-and-faint_fig1_272645916)

Pored četiri glavna kliničko-patološka tipa melanoma kože postoje i drugi, ređi tipovi, poput dezmoplastičnog i nevoidog melanoma. Treba napomenuti da se svi tipovi melanoma kože, a posebno NM i dezmoplatsični, mogu klinički prezentovati kao amelanotične ili hipomelanotične promene (2-10% svih melanoma kože). Upravo takva prezentacija bolesti može uticati na kasniju dijagnozu i lošiju prognozu.



### 1.5. Histopatološka dijagnoza melanoma kože

Prvi i nezaobilazni korak u dijagnozi melanoma kože je dermatoskopski pregled, a potom hirurška ekscizija suspektne promene na koži radi histopatološke verifikacije. Sve promene za koje se sumnja da su melanom moraju se pregledati na trajnim preparatima, bez prethodne intraoperativne dijagnostike (26, 27).

Potpuni HP izveštaj mora da sadrži parametre koji su bitni za određivanje stadijuma bolesti, a navode se i drugi parametri koji nisu neophodni za određivanje stadijuma bolesti (tabela 1) (28).

Tabela 1. Parametri koji se navode u histopatološkom izveštaju

Parametri koji se moraju obavezno navesti u HP izveštaju	<ul style="list-style-type: none"><li>• Debljina melanoma po Breslow-u</li><li>• Ulceracija</li><li>• Satelitske i/ili "in transit" metastaze</li><li>• Broj mitozu</li><li>• Status hirurških margina</li><li>• Limfovaskularna invazija</li><li>• Perineuralna invazija</li><li>• Regresija</li></ul>
Opcioni parametri u HP izveštaju	<ul style="list-style-type: none"><li>• Histološki tip</li><li>• Nivo invazije po Clark-u</li><li>• Limfocitna infiltracija (engl, <i>Tumor infiltrating lymphocytes</i>, TIL)</li><li>• Faza tumorskog rasta</li><li>• Patološki sadržaj bolesti</li></ul>

Debljinu melanoma definisao je još 1970. godine Aleksandar Breslow. Već dugi niz godina se smatra da je debljina melanoma po Breslow-u najvažniji nezavisni prognostički parametar za sve melanome kože (29). Čini osnovu za klasifikovanje melanoma na T stadijume po TNM klasifikaciji Američkog združenog komiteta za rak (engl. *American Joint Committee of Cancer*, AJCC) (30). Predstavlja debljinu melanoma od granuloznog sloja epiderma do najdubljeg sloja invazije ili dna ulceracije, ako je prisutna, i izražava se u milimetrima.

Drugi, mandatorni deo HP izveštaja je ulceracija, koja je definisana kao odsustvo svih slojeva epiderma, uključujući rožnati sloj uz tkivnu reakciju u smislu fibrina i polimorfonuklearnih leukocita. Određuje podstadijum u okviru svih pT(T1-4) stadijuma i njeno prisustvo je povezano sa kraćim preživljavanjem unutar bilo kod pT stadijuma melanoma (31, 32).

Podaci o postojanju satelitiskih i/ili in transit metastaza su neophodni za pravilno stažiranje bolesti. Satelitske metastaze, mikro ili markoskopski vidljive, po definiciji predstavljaju metastatska gnezda u dermu i/ili potkožnom masnom tkivu, udaljene maksimalno do 20 mm od primarnog tumora (31). Za razliku od njih, in transit metastaze se nalaze na udaljenosti većoj od 20 mm od primarnog tumora.

Broj mitozu je još jedan od bitnih parametara histopatološkog izveštaja. Za razliku od 7. izdanja AJCC-TNM klasifikacije iz 2009. godine (33) kada je broj mitozu posmatran kao nezavisni prognostički parametar za melanome deblje od 1mm, u 8. izdanju AJCC-TNM klasifikacije (32) ne koristi se za određivanje podstadijuma melanoma tanjeg od 1 mm, jer su istraživanja pokazala da

granične vrednosti debljine melanoma od 0,8 mm pokazuju jaču povezanost sa ishodom bolesti. Međutim, njihov broj se određuje kod melanoma svih debljina i od značaja je posebno za deblje melanome (34).

Ostali parametri koji se navode u HP izveštaju nemaju toliki značaj za prognozu bolesti kao prethodno navedeni, što je slučaj i sa nivoom invazije po Clark-u koji je ranije bio parametar za određivanje b stadijuma kod pT1 melanoma bez ulceracije. Ipak, da bi HP izveštaj bio potpun, neophodno je navesti i podatke o limfovaskularnoj i perineuralnoj invaziji, TIL-u, fazi tumorskog rasta i regresiji.

U okviru HP izveštaja posebno mesto ima podatak o statusu resekcionih ivica jer na osnovu tog podatka najveći broj pacijenata nakon ekscizije primarnog melanoma biva podvrgnut dodatnom hirurškom lečenju – eksciziji ožiljka. Ona ima za cilj obezbeđivanje dovoljno širokih resekcionih ivica, a aktuleni vodiči jasno definišu bezbedne ivice resekcije u odnosu na debljinu melanoma prema Breslow-u (tabela 2) (35, 36).

Tabela 2. Preporuke o veličini resekcionih ivica

<b>Debljina melanoma prema Breslow-u (mm)</b>	<b>Resekcione ivice (cm)</b>
Melanoma in situ	0,5 cm
Do 2 mm	1 cm
Preko 2 mm	2 cm

### **1.6. Klinički stadijumi melanoma kože**

Cilj stažiranja bolesti je svrstavanje u određeni klinički stadijum što je od značaja u odabiru terapijske strategije, predviđanju preživljavanja bolesnika, kao i mogućnosti poređenja dobijenih podataka sa podacima iz literature.

Sedma TNM klasifikacija Američkog združenog komiteta za rak i Međunarodne Unije protiv raka (AJCC/UICC) (33) procenjuje tri kategorije i to: T (veličina i proširenost primarnog tumora) (tabela 3), N (status limfnih čvorova) (tabela 4) i M (udaljenje metastaze) (tabela 5), a na osnovu toga i klinički stadijum melanoma (tabela 6). Za određivanje stadijuma bolesti, pored histopatoloških karakteristika primarnog melanoma (debljina po Breslow-u, prisutnost ulceracije, satelitskih i/ili in transit metastaza), potrebna je i biopsija limfnog čvora stražara kod melanoma koji su deblji od 1 mm, kao i podaci o postojanju udaljenih metastaza i vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH).

Tabela 3. T (tumor) klasifikacija melanoma kože

<b>T</b>	<b>Debljna tumora</b>	<b>Dodatni prognostički parametric</b>
<b>Tis</b>	/	/
<b>T1</b>	≤ 1 mm	a – bez ulceracije sa mitozama < 1/mm <sup>2</sup> b – sa ulceracijom ili mitozama ≥ 1/mm <sup>2</sup>
<b>T2</b>	1,01 – 2,00 mm	a – bez ulceracije b – sa ulceracijom
<b>T3</b>	2,01 – 4,00mm	a – bez ulceracije b – sa ulceracijom
<b>T4</b>	> 4,00 mm	a – bez ulceracije b – sa ulceracijom

Tabela 4. N (limfni čvorovi) klasifikacija melanoma kože

<b>N</b>	<b>Broj metastatskih limfnih čvorova</b>	<b>Dodatni parametric</b>
<b>N0</b>	0	/
<b>N1</b>	1 limfni čvor	a – mikrometastaza (identifikovane pri proveri limfnog nodusa stražara) b – makrometastaza (identifikovane klinički)
<b>N2</b>	2–3 limfna čvora	a – mikrometastaza (identifikovane pri proveri limfnog nodusa stražara) b – makrometastaza (identifikovane klinički)
<b>N3</b>	≥ 4 limfna čvora ili satelitska/in transit metastaza sa dva ili više limfnih čvorova	a – mikrometastaza (identifikovane pri proveri limfnog nodusa stražara) b – makrometastaza (identifikovane klinički) c – in tranzit i/ili satelitske metastaze

Tabela 5. M (metastaze) klasifikacija melanoma kože

<b>M</b>	<b>Metastatsko mesto</b>	<b>Vrednosti LDH</b>
<b>M0</b>	Nema udaljenih metastaza	/
<b>M1a</b>	Udaljene metastaze u koži, potkožnom tkivu ili limfnim čvorovima van regionalnih	Vrednosti LDH normalne
<b>M1b</b>	Metastaze u plućima sa ili bez M1a metastaza	Vrednosti LDH normalne
<b>M1c</b>	Bilo koje udaljene metastaze sa ili bez M1a i M1b metastaza	Vrednosti LDH normalne Vrednosti LDH povišene

Tabela 6. Klinički stadijumi melanoma kože

Klinički stadijum	Primarni tumor (pT)	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima (N)	Udaljene metastaze (M)
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	N0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1 – 4b	N1a, N2a	M0
<b>IIIB</b>	T1 – 4b	N1a, N2a	M0
	T1 – 4a	N1b, N2b	M0
	T1 – 4a	N2c	M0
<b>IIIC</b>	T1 – 4b	N1b, N2b, N2c	M0
	T1 – 4b	N3	M0
<b>IV</b>	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Trentuno se u redovnoj kliničkoj praksi primenjuje 8. AJCC-TNM klasifikacija (32) koja je pretrpela određene izmene u odnosu na prethodnu sa ciljem preciznijeg stadiranja i stratifikacije pacijenata u okviru nekih stadijuma bolesti u odnosu na određene rizične faktore.

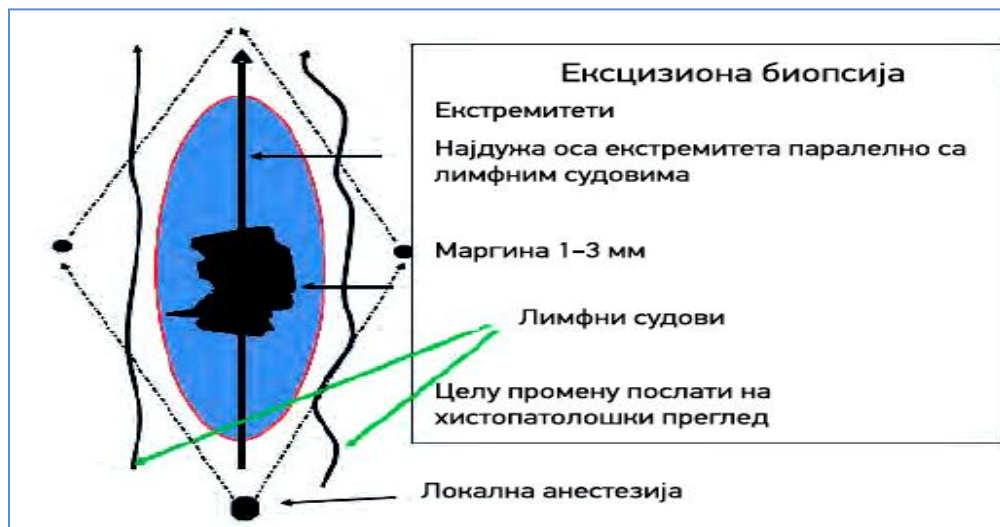
### 1.7. Lečenje melanoma kože

Decenijama unazad hirurško lečenje predstavlja zlatni standard u lečenju melanoma. Davne 1820. godine Villiam Norris iz Stourbridge-a u Engleskoj opisao je prvi slučaj melanoma u engleskoj literaturi i prvi je prijavio lokalni recidiv nakon minimalne ekscizije i zalagao se za široku eksciziju tumora i okolnih tkiva. Sampson Handlei je 1907. godine održao predavanje pod nazivom „Patologija melanotičnih izraslina u vezi sa njihovim operativnim lečenjem“ pred Kraljevskim koledžom hirurga u Engleskoj. Na osnovu pregleda pacijenta koji je umro od melanoma, on je preporučio izrezivanje primarnog melanoma sa marginom od „oko dva centimetra“. Handlei-jev pogled na široku eksciziju objavljen je u časopisu Lancet i tada je prihvaćen u celom svetu (37,38).

Danas, savremeno hirurško lečenje melanoma kože obuhvata dijagnostičku, ekscizionu biopsiju, hirurško lečenje primarnog melanoma i kod određenog broja pacijenata proveru limfnog čvora stražara (engl. *Sentinel lymph node biopsy*, SLNB) sa ili bez disekcije regionalnog limfnog basena.

Prvi korak u hirurškom lečenju klinički i dermatoskopski sumnjive promene na koži je ekscizionu biopsija koja podrazumeva kompletno isecanje promene na koži. Ako se radi o promeni sumnjivoj da je melanom, margine ekscizionu biopsije su 1–3 mm od ivice promene, pri čemu se prate linije minimalne tenzije i pravac limfne drenaže. Po HP potvrdi melanoma, jedan broj pacijenata biva podvrgnut dodatnoj hirurškoj intervenciji zavisno od debljine melanoma po Breslow-u kako bi se obezbedile bezbedne hirurške margine, kao što je prikazano u tabeli 2. Kompletna ekscizija sa

adekvatnim hirurškim marginama koje nemaju ćelije melanoma (slobodne margine), shodno sadašnjoj onkološkoj doktrini, tzv. široka lokalna ekscizija (engl. *Wide local excision*, WLE), smatra se zlatnim standardom u lečenju melanoma kože. WLE ima za cilj minimizovanje rizika za ponovnu pojavu bolesti na mestu primarnog melanoma (slika 7) (36,39,40).



Slika 7. Prikaz ekscizionne biopsije

Preuzeto iz: *Nacionalni vodič: Melanom, prevencija, dijagnostika i lečenje, 2019.*

U zavisnosti od lokalizacije i vrste primarnog melanoma moguća su određena odstupanja od usvojene onkološke doktrine. To se, pre svega, odnosi na melanome lokalizovane u predelu lica i poglavine kod kojih se prihvataju i uže margine radi boljeg funkcionalnog i estetskog efekta. Kada se radi o akralnom lentiginoznom i subungvalnom melanomu preporuke o hirurškom lečenju su funkcionalna ili parcijalna amputacija, kada je to moguće, s obzirom da nije potvrđeno da nosi veći rizik za recidiv i ukupno preživljavanje u odnosu na radikalnu amputaciju (41,42).

Kod određenog broja pacijenata primarno hirurško lečenje ne završava se ekscizijom melanoma sa ili bez ekscizije ožiljka u cilju obezbeđivanja adekvatnih margina shodno preporukama. Bazirano na činjenici da se kod 20–50% pacijenata sa melanomom debljim od 1 mm mogu naći metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, a shodno indicacijama i kliničkim preporukama pacijenti se podvrgavaju proceduri SLNB (35,36,39,40) pri čemu je limfni čvor-stražar prvi limfni čvor u drenažnom regionu koji prima limfnu drenažu iz melanoma. SLNB ima dijagnostički, prognostički i terapijski značaj. Zahvaljujući SLNB mogu se detektovati mikrometastaze u regionalnim limfnim čvorovima, što je od značaja za precizno stažiranje bolesti, dakle, ima prognostički značaj, dok se terapijski značaj ogleda u hirurškom odstranjivanju metastaza melanoma u regionalnim limfnim čvorovima. Detekcija metastaza melanoma u regionalnim limfnim čvorovima ima statističku značajnost u pogledu produženja vremena do ponovne pojave bolesti (engl. *Disease free survival*, DFS), ali nema uticaja na ukupno preživljavanje pacijenata (engl. *Overall survival*, OS) (43–45). Na osnovu preporuka Evropskog udruženja medikalnih onkologa (engl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) (46) SLNB je indikovano kod svih pacijenata čiji je debljina tumora > 1,0 mm sa najvišim nivoom dokaza – IA, ukoliko isti nisu klinički i/ili dijagnostičkim metodama detektabilni

(N0) i nema znakova udaljene bolesti (M0). Evropsko udruženje za nuklearnu medicinu (EANM), Evropska organizacija za istraživanje i lečenje raka (EORTC), Američko udruženje za kliničku onkologiju (ASCO) i Američko društvo za hiruršku onkologiju (ASSO) navode da se SLNB obavezno izvodi dvostrukim mapiranjem regionalnih limfnih čvorova – scintigrafijom tehnecijumom i prebojavanjem bojom metilensko plavo (44,45).

Stavovi o neophodnosti terapijske disekcije limfnog basena u kome je SLNB-om potvrđena metastaza melanoma su izmenjeni poslednjih godina, a posebno uvođenjem u vodiče adjuvantne target ili imunoterapije. U Srbiji, s obzirom da primena adjuvantne terapije još uvek nije odobrena, najveći broj pacijenata u slučaju pozitivnog HP nalaza pri SLNB biva podvrgnut terapijskoj disekciji odgovarajućeg limfnog basena, sa ciljem postizanja bolje lokalne kontrole bolesti. Kod pacijenata kod kojih se klinički i/ili dijagnostičkim procedurama detektuje limfadenopatija, terapijska disekcija limfnog basena je indikovana.

### **1.8. Faktori rizika**

Faktori rizika za nastanak melanoma obuhvataju genetske i faktore sredine. Najznačajniji faktori rizika za nastanak melanoma vezuju se za belu rasu i fenotipske karakteristike, kao što su: svetle oči (plave ili zelene), svetla kosa (plava ili ruda), svetao ten i kožu koja pri izlaganju ultravioletnim (UV) zracima veoma slabo ili nikad ne pocrni, a može da pocrveni sa razvojem opekotina. Od šest tipova kože po Fitzpatric-ovoj skali odgovaraju tipu I ili II (47). U prilog navedenom ide podatak da je u Sjedinjenim Američkim Državama učestalost obolevanja od melanoma značajno viša kod bele populacije u odnosu na crnce i Azijate. Slični podaci se beleže i u evropskim zemljama, od melanoma više obolevaju stanovnici Norveške, Švedske i Finske koji su svetlije puti u odnosu na Italijane i Špance čija je koža tamnije pigmentovana (48).

Podaci ukazuju da oko 30–40 % melanoma kože nastaje iz pigmentnih nevusa. U proceni rizika za nastanak melanoma važan je broj pigmentnih nevusa jer rizik raste sa njihovim brojem, posebno ako se radi o atipičnim ili displastičnim formama (49). Pacijenti sa prethodnim nemelanomskim tumorima kože imaju veći rizik za razvoj melanoma, dok bolesnici sa melanomom imaju pet puta veći rizik za razvoj drugog primarnog melanoma, u odnosu na opštu populaciju (50).

Procenjuje se da u oko 5–10% osoba sa melanomom postoji pozitivna porodična anamaneza. O porodičnom (familijarnom) melanomu se govori ukoliko je melanom dijagnostikovao kod dva rođaka prvog stepena ili kod  $\geq 3$  rođaka sa iste strane porodice, bez obzira na stepen povezanosti (51). Glavnim melanomskim genima se smatraju dva gena: tumor-supresor gen CDKN2A (ciklin-zavisni kinazni inhibitor 2A) koji se nalazi na hromozomu 9 i proto-onkogen CDK4 (ciklin zavisna kinazna) koji se nalazi na hromozomu 12 (52). U oko 40 % familijarnog melanoma otkrivene su CDKN2A aberacije, za razliku od sporadičnih melanoma kod kojih su otkrivene u 20% slučajeva (25). Familijarni melanom se najčešće razvija u mlađoj životnoj dobi (35–40 godina), uz veću učestalost multiplih primarnih tumora. Smatra se da je za nastanak familijarnih melanoma ipak neohodno izlaganje UV zračenju, posebno intermitentno.

Stanja imunodeficijencije, odnosno imunosupresije, svrstavaju se u faktore rizika za melanom. Prevažodno se misli na osobe sa transplantiranim organima koji hronično primaju imunosupresivnu terapiju. Činjenica je da kod ovih pacijenata češće nastaje skvamocelularni karcinom kože, dok je rizik za nastanak melanoma 1,5–2 puta viši u odnosu na opštu populaciju (53). Slični podaci postoje i za osobe koje boluju od limfoproliferativnih bolesti i sindroma stečene imunodeficijencije (HIV/AIDS) (54).

Osobe sa prethodnim nemelanomskim tumorima kože imaju veći rizik za razvoj melanoma, dok kod osoba sa dijagnostikovanim melanomom rizik varira od 3 do 5% (49). U radu Bradforda i saradnika (55) korišćeni su podaci Nacionalnog instituta za rak koji je najpre 2000. godine, a potom 2006. godine publikovao *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) monografiju „Novi maligniteti među preživelim od raka: SEER Cancer Registry, 1973–2000” sa ciljem procene rizika novih malignih tumora nakon primarnog melanoma kože i drugih primarnih karcinoma (56). Podaci su ukazali da pacijenti sa melanomom imaju 9 puta veći rizik za nastanak novog primarnog melanoma u odnosu na opštu populaciju i da se veći broj novih primarnih melanoma češće javlja kod osoba starijih od 50 godina, posebno kod osoba muškog pola. Povećan rizik za nastanak novog primarnog melanoma traje čak 20 godina nakon dijagnoze prvog melanoma kože. Istovremeno, ovakvi pacijenti su pod većim rizikom za razvoj drugih karcinoma poput karcinoma dojke, prostate ili non Hočkinovog limfoma.

Starija životna dob i pol se takođe svrstavaju u faktore rizika za nastanak melanoma. Epidemiološki podaci jasno ukazuju da učestalost obolevanja raste sa životnom dobi, odnosno da muškarci stariji od 65 godina dva puta češće obolevaju od žena, dok se kod muškaraca starijih od 80 godina melanom dijagnostikuje tri puta češće nego kod ženskog pola (57).

Za razliku od faktora rizika vezanih za genetske karakteristike i fenotip na koje se ne može bitno uticati, postoje faktori vezani za životni stil i ponašanje koji su promenljivi i na koje se promenom životnog stila i ponašanja može bitno uticati. To se odnosi, pre svega, na intezivno izlaganje UV zračenju (prirodnom i veštačkom) koje je označeno kao najvažniji karcinogen koji je uključen u nastanak melanoma, a posebno kod onih osoba koje imaju prethodno navedene fenotipske karakteristike i genetsku predispoziciju (58). Intermitentno izlaganje UV zračenju koje je često intezivno i sa razvojem opekotina na koži tokom letnjeg perioda, je posebno rizično za razvoj SSM i NM. Elwood i saradnici navode da intermitentno izlaganje UV zračenju ima veći potencijal za razvoj melanoma kože u odnosu na kontinuirano izlaganje kod osoba starih oko 50 godina, dok malanom kod starijih osoba najčešće nastaje na delovima tela koji su kontinuirano izlagani UV zračenju (59). Sistematskim pregledom literature za period od 1966-2004. godine Oliveira i saradnici su analizirali povezanost izlaganja UV zračenju tokom detinjstva i adolescencije i rizik za nastanak melanoma (60). Studije migranata su generalno sugerisale porast rizika za nastanak melanoma kod osoba koje su detinjstvo provele u sunčanim geografskim područjima, ali i smanjenje rizika ukoliko su se u takva područja doseljavali u kasnijoj životnoj dobi. Povišen rizik za melanom registrovan je i kod osoba koje su tokom detinjstva ili adolescencije živele u područjima blizu Ekvatora ili u blizini obala mora u odnosu na one osobe koje nikada nisu živele u tim geografskim područjima.

Korišćenje solarijuma iz estetskih razloga poslednjih dekada je veoma popularno, pretežno kod ženske populacije u svim uzrasnim grupama i ima izuzetno veliki štetni uticaj. Prepoznajući sve štetne efekte, SZO je 2009. godine solarijume označila kao karcinogene prve klase (tabela 7) što je učinilo da mnoge zemlje donesu zakone o zabrani korišćenja solarijuma.

Tabela 7. Faktori rizika za nastanaka melanoma

Pol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muški (61)</li> </ul>
Godine života	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 60 godina</li> </ul>
Fenotipska predispozicija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipične mole/displastični nevusi (62)</li> <li>• Povećanje broja atipičnih mola i nevusa (63)</li> <li>• Tip kože po Fitzpatrick-u I (63)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skonost ka opekotinama na koži od sunca (63)</li> </ul>
Lična Istorija bolesti/komorbiditeti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple opekotine/plikovi od sunčanja (63,64)</li> <li>• Predkancerske lezije, a posebno aktinička keratoza, ne-melanomski karcinomi kože: bazocelularni ili planocelularni karcinom kože, dečji karcinomi (65–67)</li> <li>• Imunosupresija (transplantacija, HIV/AIDS) (63,68–70)</li> <li>• Retke dermatoze-Xenoderma pigmentosum (71)</li> </ul>
Genetska predispozicija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Germline” mutacije ili polimorfizam (uključujući CDKN2a, CDK4, MC1R, BRCA2, BAP1 ) (63)</li> <li>• Pozitivna porodična anamneza – familijarni melanom (72)</li> </ul>
Spoljašnji faktori	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korišćenje veštačkih UV zraka u solarijumima (63,73,74)</li> <li>• Stanovanje u regionima sa povećanim UV zračenjem / geografska širina bliža Ekvatoru (75)</li> <li>• Intermitentno i intezivno izlaganje sunčevim UV zracima povezano sa melanomima kože trupa i ekstremiteta, često povezano sa povećanjem broja nevusa (63)</li> <li>• Hronično izlaganje UV zračenju (povezano sa melanomima kože predela glave, vrata, dekoltea, često povezano sa manjim brojem nevusa)</li> </ul>

## 1.9. Prognostički faktori

Objektivno merljive kliničke ili biološke karakteristike koje daju informacije o ishodu maligne bolesti nelečenih osoba predstavljaju prognostičke faktore (76). Oni ukazuju na prognozu ili ishod neke bolesti – relaps bolesti, progresija bolesti ili smrt, nezavisno od primenjene terapije. Kada se govori o prognostičkim faktorima najčešće se misli na faktore koji su direktno povezani sa samim tumorom, međutim, i mnogi drugi faktori koji nisu direktno povezani sa tumorom mogu imati uticaja na ishod bolesti.

Prognostički faktori kod melanoma kože se mogu podeliti u tri grupe:

1. Histomorfološke karakteristike melanoma
2. Karakteristike pacijenta i klinički faktori
3. Serološki faktori

### 1.9.1. Histomorfološke karakteristike melanoma

U okviru histomorfoloških karakteristika debljina melanoma po Breslow-u je najvažniji nezavisni prognostički faktor (29). U direktnoj je korelaciji sa rizikom za metastaze u regionalnim limfnim čvorovima i kriterijum je za selekciju pacijenata za SLNB (77). Veća debljina melanoma povezana je sa povećanim rizikom za razvoj recidiva, regionalnih, udaljenih metastaza i smanjenim ukupnim preživljavanjem, kao što je prikazano u tabeli 8.



Tabela 8. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa melanomom kože i debljina melanoma po Breslow-u

Debljina melanoma po Breslow-u	Petogodišnje preživljavanje
< 1 mm	95 – 100%
1 – 2 mm	oko 85%
2,1 – 4 mm	60 – 75%
> 4 mm	oko 50%

Ulceracija je drugi nezavisni prognostički parametar koji određuje podstadijum u okviru svih pT (T1-4) stadijuma i njeno prisustvo je povezano sa kraćim preživljavanjem unutar bilo kog pT stadijuma melanoma. Negativan je prognostički faktor i značajan prediktivni faktor za preživljavanje kod melanoma kod kojih nije potvrđeno postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (31,32). Značaj ulceracije melanoma kože i uticaj na prognozu, odnosno na smanjenje preživljavanja bez progresije bolesti potvrdili su mnogi autori (78–80). U radu Balch-a i saradnika navodi se da je petogodišnje preživljavanje pacijenta sa lokalizovanim ulcerisanim melanomom smanjeno sa 80% na 55% (81).

Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, koji su najčešće prvo mesto metastaziranja melanoma, je nezavistan prognostički faktor za pojavu recidiva, metastaza i smrtnog ishoda, odnosno preživljavanja. Oko 15–20% pacijenata sa melanomom debljim od 1 mm razvije ipsilateralne metastaze u regionalnim limfnim čvorovima i to češće kod debljih melanoma, sa dubljim ulceracijama i većim brojem mitozama (77). Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima mogu biti okultne ili klinički, odnosno, radiološki detektibilne. Kod svih pacijenata sa HP verifikovanim melanomom u regionalnim limfnim čvorovima, uključujući i mikrosatelite, satelite, in transit kutane i/ili subkutane metastaze, a bez znakova udaljene bolesti, bolest se svrstava u klinički stadijum III. Sa porastom N stadijuma petogodišnje i desetogodišnje melanom specifično preživljavanje (engl. *Melanoma specific survival*) opada (tabela 9).

Tabela 9. Petogodišnji i desetogodišnji melanom specifično preživljavanje zavisno od nodalnog statusa

Nodalni status	Petogodišnje preživljavanje	Desetogodišnje preživljavanje
N1	82%	75%
N2	76%	68%
N3	57%	47%

Klinički stadijum III melanoma obuhvata heterogenu prezentaciju bolesti u okviru koje rizik za recidiv, metastaze i smrtni ishod, odnosno MSS značajno varira u okviru podstadijuma, od 93% za najniži, odnosno 32% za najviši podstadijum stadijuma III melanoma. Stopa preživljavanja je veća kod melanoma stadijuma IIIA u odnosu na neke od podstadijuma II melanoma, verovatno zato što je primarni melanoma često nižeg stadijuma u okviru stadijuma IIIA (32).

Histološki tip NM kao nepovoljnog prognostičkog faktora u odnosu na SSM predmet je mnogobrojnih studija jednog centra ili analize nacionalnih i međunarodnih baza podataka (82–86). Analizirajući podatke 514 pacijenta sa dijagnozom melanoma Cheroibin i saradnici navode da pacijenti sa NM imaju 2,89 puta veći rizik za relaps bolesti u odnosu na pacijenti sa SSP melanomom (87). Akralni tip melanoma se često navodi kao nezavistan prognostički factor. U radu Garbe-a i saradnika

navodi se da akralni i NM imaju smanjeno preživljavanje i za 10 godina, ali sa zaključkom da je tip melanoma imao manji uticaj na preživljavanje u odnosu na debljinu melanoma, pol i lokalizaciju (88).

### **1.9.2. Demografske karakteristike i klinički faktori**

Pol i uzrast se takođe ubrajaju u prognostičke faktore kod osoba sa melanomom. Literaturni podaci ukazuju da pacijenti stariji od 65 godina imaju češće deblji i ulcerisani melanom koji je povezan sa lošijom prognozom (89). Mnoga istraživanja sugerisu da je života dob preko 65 godina nezavisan prognostički faktor (89–91). Analizirajući podatke 7756 pacijenta, Balch i saradnici su zaključili da su bolesnici mlađi od 20 godina sa inicijalnim kliničkim stadijumom melanoma I i II, nakon podvrgavanja SLNB, imali veću učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, ali generalno bolji ishod bolesti, u odnosu na bolesnike starije od 70 godina koji imaju mnogo agresivnije karakterike samog primarnog melanoma i veću stopu mortaliteta u odnosu na bolesnike mlađe životne dobi i pored toga sto je kod njih procenat metastaza u regionalnim limfnim čvorovima nakon SLNB manji (92).

Osobe ženskog pola imaju bolju prognozu u odnosu na osobe muškog pola, čak i u slučaju potvrđenog III kliničkog stadijuma, odnosno HP potvrđenih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (93–97). Objedinjena analiza podataka iz pet EORTC randomizovanih kliničkih studija, u okviru koje su analizirani podaci 2734 bolesnika sa III kliničkim stadijumom melanoma i 1306 sa IV kliničkim stadijumom, pokazala je da žene imaju značajno bolje preživljavanje, odnosno vreme do ponovne pojave bolesti i melanoma specifično preživljavanje u odnosu na muškarce (98). Slični rezultati proističu iz analize podataka SEER baze, gde Pollack i saradnici navode da muškarci imaju kraće jednogodišnje i petogodišnje preživljavanje bez obzira na starost u trenutku dijagnoze, u odnosu na žene (86).

Melanomi u predelu glave i vrata, gornjeg dela leđa, aksijalnog skeleta, subungualnog regiona i/ili na dlanovima ili tabanima imaju lošiju prognozu od melanoma koji su lokalizovani na ekstremitetima (36,84,99–103). Povezanost gojaznosti definisane kroz indeks telesne mase (engl. *Body mass index*, BMI) veći od 30kg/m<sup>2</sup> i melanoma, odnosno rizika za progresiju bolesti je kontraverzna. Generalno, gojaznost se smatra faktorom rizika za mnoge karcinome, a ujedno i faktorom na koji se može uticati. Meta analiza kohortnih i studija slučajeva i kontrola pokazala je da gojaznost predstavlja rizik za razvoj melanoma posebno u muškoj populaciji (104).

### **1.9.3. Serološki prognostički faktori**

Serumski biomarkeri, bilo da su povezani sa melanomom ili domaćinom, mogu dati značajne informacije o prognozi bolesti (105). Pored već standardnog praćenja vrednosti LDH, u praksi se često prate i vrednosti proteina S-100 iako još uvek ne postoji konsenzus o njegovoj prognostičkoj vrednosti (106). Poslednjih godina sve više istraživanja je usmereno ka cirkulirajućim tumorskim ćelijama, odnosno ka cirkulirajućoj tumorskoj DNK (107).

LDH je enzim koji postoji u svim ćelijama organizma i katalizuje pretvaranje laktata u piruvinsku kiselinu i obratno. Serumske vrednosti LDH mogu biti povišene u mnogim bolestima, povredama, uključujući i maligne bolesti. LDH je nespecifični pokazatelj visokog metabolizma i/ili velikog tumorskog opterećenja kod mnogih karcinoma, uključujući i melanom. Postojanje povezanosti vrednosti LDH i melanoma, a posebno metastatske bolesti, gde oko 40% pacijenata ima vrednosti serumskog LDH iznad gornje referentne vrednosti (108) jasno je dokazano u mnogim istraživanjima, tako da je još od 2009. godine inkorporiran u TNM AJCC klasifikaciju melanoma, odnosno IV klinički

stadijum (109). Povišena vrednost LDH je prognostička varijabla nezavisna od lokalizacije i broja metastaza, pri čemu povišene vrednosti koreliraju sa lošijim preživljavanjem pacijenata sa metastatskom bolešću (110), ali je i negativan prediktor odgovora na terapiju (105). Iako nije specifičan za melanom, praćenje vrednosti LDH kao biomarkera kod melanoma pri dijagnozi i tokom perioda praćenja pacijenta nakon primarnog hirurškog lečenja, može biti od značaja kao prediktivni faktor pojave recidiva i udaljenih metastaza, posebno u jetru i u pluća. Finck i saradnici su davne 1983. godine pokazali da je kod 121 pacijenta sa kliničkim stadijumom II i 58 pacijenta sa kliničkim stadijumom III melanoma povišena vrednosti LDH ukazivala na ponovnu pojavu bolesti, sa senzitivnošću od 72% i specifičnošću od 96% (111).

C-reaktivni protein (CRP) je beta-2 globulin koji se stvara u jetri i veoma je pouzdan marker inflamacije. Najznačajnija uloga CRP-a u imunskom sistemu je aktivacija komplementa, supresija ili aktivacija određenih T limfocita, proizvodnja nekih citokina, kao i vezivanje bakterijskih polisaharida i fosfolipida iz tkiva oštećenih zapaljenjem, traumom ili infekcijom. Iako određivanje i praćenje vrednosti CRP-a ima najviše značaja kod infekcija, sistemskih bolesti i akutnih stanja poput infarkta miokarda, istraživanja pokazuju povezanost sa malignim bolestima kod kojih uvek postoji određeni nivo inflamacije (112–115). Istraživanje Fanga i saradnika u koje je bio uključen 1141 pacijent sa melanomom, pokazalo je da su povišene vrednosti CRP-a u plazmi nezavisni prognostički marker, kako u ranim fazama melanoma, tako i kod uznapredovale bolesti (116). Praćenje vrednosti CRP-a kod pacijenata sa ranim stadijumima melanoma (I, II, III) može imati veći prognostički značaj prilikom procene rizika od pojave metastatske bolesti, u odnosu na konvencionalno praćenje vrednosti LDH, navodi Deichmann sa saradnicima, analizirajući podatke u prospektivnoj studiji u kojoj su praćene vrednosti LDH i CRP-a kod 91 pacijenta sa melanomom koji su tokom vremena progredirali u klinički stadijum IV i 125 pacijenata sa stadijumom I, II i III melanoma (117).

Poslednjih godina veliki broj istraživanja se bavi ispitivanjem uloge vitamina D kod melanoma (118–121). Razmatra se značaj nivoa vitamina D u krvi, kao faktora rizika povezanog sa agresivnijim stadijumima melanoma pri dijagnozi, zbog čega bi nivo vitamina D u krvi mogao da posluži i kao prognostički faktor, ali i mogući protektivni faktor u periodu praćenja bolesnika nakon primarnog hirurškog lečenja.

Vitamin D spada u grupu liposolubilnih vitamina i njegova dva najvažnija oblika su vitamin D<sub>2</sub>-ergokalciferol i D<sub>3</sub>-holekalciferol. Uloga vitamina D je višestruka. Neophodan je za metabolizam minerala kalcijuma i fosfora pri čemu omogućava njihovu resorpciju iz creva i deponovanje u kostima, ali ima ulogu i u regulaciju rasta ćelija i međućelijskoj komunikaciji, ima uticaja na neuromuskulaturu i imunološku funkciju i na smanjenje zapaljenskih procesa. Receptor za vitamin D (VDR) se nalazi u ćelijama creva, bronhija, beta ćelijama pankreasa, ćelijama imunskog sistema, CNS-u kao i u nekim endokrinim žlezdama (122). Kako se receptori za vitamin D nalaze u mnogih ćelijama orgnaizma, često se smatra hormonom, a ne klasičnim vitaminom. Glavni izvor vitamina D (50-90%) je izlaganje sunčevim ultravioletnim zracima (UV), dok se dodatne minimalne količine unose hranom i dijetetskim suplementima. Pod dejstvom UV zračenja prekursor 7-dehidroholesterol u koži se prevodi u vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol). Holekalciferol prolazi kroz dve metaboličke reakcije hidroksilacije. Prva metabolička reakcija se odvija u jetri i predstavlja prevođenje vitamina D<sub>3</sub> u kalcidiol (25-OH-vitamin D<sub>3</sub>) koji se dalje transportuje cirkulacijom do bubrega gde se odvija druga hidroksilacija. Kalcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>) je najaktivniji metabolit vitamina D<sub>3</sub> koji deluje brzo i snažno na transport kalcijuma, a transport vitamina D i njegovih metabolita odigrava se vezivanjem za transportujući protein (engl. *Vitamin D-binding protein*).

Deficit vitamina D ima globalni javnozdravstveni značaj. Smatra se da oko jedna milijarda ljudi na svetu ima nedostatak vitamina D, dok oko 50% stanovništva ima umeren nedostatak (123,124).

Najčešći uzroci smanjene koncentracije vitamina D u serumu su: smanjena mogućnost kože da sintetiše vitamin D, smanjeno izlaganje UV zracima, intenzivna primena krema sa visokim zaštitnim faktorom, mala zastupljenost vitamina D u hrani, bolesti jetre, bubrega i creva, granulomatozne bolesti, hipertireoza, primena nekih lekova, starija životna dob, ali i određene genetičke varijacije VDR, odnosno promene enzima koji su nepohodni za metaboličke reakcije. Do sada su se mnoge rasprave vodile oko definicije nedostatka vitamina D. Kalcidiol, odnosno 25(OH)D ima slabije dejstvo i afinitet za receptore u odnosu na kalcitriol-1,25(OH)<sub>2</sub>D koji je biološki aktivna forma vitamina D. Međutim, koncentracija 25(OH)D je u cirkulaciji i do 1000 puta veća i ona je u korelaciji sa biološkim efektima kalcitriola. Serumska koncentracija kalcidiola-25(OH)D, glavnog cirkulišućeg metabolita vitamina D, je pouzdan indikator nutritivnog statusa vitamina D. Serumske vrednosti 1,25(OH)<sub>2</sub>D ne bi trebalo rutinski određivati jer ne odražavaju status vitamina D u organizmu, s obzirom da vrednosti mogu biti u referentnim iako postoji izražena deficijencija vitamina D. Najveći broj autora se slaže da koncentracija 25(OH)D ispod 10 ng/ml predstavlja težak deficit vitamina D, koncentracija između 10-30 ng/ml umeren deficit (insuficijencija), dok se vrednosti između 30-80 ng/ml mogu smatrati dovoljnim (125–130).

Istraživanja pokazuju povezanost nižih vrednosti vitamina D u serumu i debljine melanoma pri dijagnozi odnosno agresivnosti bolesti. Australijski istraživač Wyatt sa saradnicima je multivarijantnom analizom podataka 100 pacijenata sa novodijagnostikovanom melanomom pokazao da su pacijenti kod kojih su registrovane vrednosti vitamina D < 50 nmol/l imali 4 puta veći rizik za deblji melanom ( $\geq 0,75$  mm) pri dijagnozi, odnosno lošiju prognozu i dugoročno lošije preživljavanje (131). U studiji nemačkih autora Gambichler-a i saradnika pokazano je da je od 764 pacijenta koji su uključeni u ispitivanje, 73,8 % imalo vrednosti vitamina D ispod 20 ng/ml, a samo 7,2% pacijenata sa melanomom je imalo vrednosti iznad 30 ng/ml, kao i da su snižene vrednosti vitamina D povezane sa porastom debljine melanoma i kliničkog stadijuma pri dijagnozi bolesti (132). Analizirajući podatke 1042 pacijenta obolela od melanoma kože koji su praćeni preko 7 godina, Fang i saradnici su zaključili da su niže vrednosti vitamina D pri dijagnozi povezane sa povećanim nivom CRP-a u krvi, većom debljinom tumora, ulceracijom, višim stadijumom bolesti i lošijim preživljavanjem (133). Slični rezultati su proistekli i iz studije Newton Bishop i saradnika, u kojoj se navodi se da je viši nivo 25(OH)D<sub>3</sub> povezan sa tanjim melanomom pri dijagnozi i sa boljim preživljavanjem, nezavisno od debljine melanoma po Breslow-u (134).

### **1.10. Visokorizični melanom**

Najveći broj autora pod visokorizičnim melanomom podrazumeva stadijume IIC, IIIA, IIIB i IIIC na osnovu 7. TNM klasifikacije AJCC-TNM (33). Za ove stadijume melanoma rizik za recidiv bolesti je 35-40% viši u odnosu na stadijume I, IIA i IIB. (135). Na osnovu kliničke prezentacije i operabilnosti, stadijum III melanoma može biti neresektabilan i resektabilan (engl. *No evidence of disease*, NED). Pacijenti sa visokorizičnim melanomom kože, nakon primarnog hirurškog lečenja, imaju povišen rizik za loko-regionalni recidiv i/ili udaljene metastaze i za smrtni ishod usled progresije bolesti.

### **1.11. Prevencija melanoma kože**

Prevencija melanoma obuhvata primarni, sekundarni i tercijarni nivo.

U okviru mera primarne prevencije cilj je smanjenje faktora rizika na najmanju moguću meru. Kako se na genetske i fenotipske karakteristike osobe ne može uticati, aktivnosti u okviru primarne prevencije usmerene su na smanjenje uticaja UV zračenja, koje je označeno kao glavni karcinogen u nastanku melanoma. Strateške mere za zaštitu od UV zračenja države i Ministarstva zdravlja (136) osnova su primarne prevencije koja obuhvata smanjenje izlaganja prirodnim UV zracima bez adekvatne odeće, nekontrolisano izlaganje Suncu u letnjim mesecima tokom godišnjih odmora, kao i tokom radnih i sportskih aktivnosti, a bez primene adekvatnih protektivnih sredstava uz redovne samopreglede kože. Od kada je SZO korišćenje veštačkog UZ zračenja u solarijumima iz estetskih razloga označila kao najznačajniji karcinogen, ne samo za melanom, već i za druge maligne tumore kože, mnoge zemlje su, poput Australije, koja ima najveću incidenciju melanoma, posebno kod mladih, donele zakon o zabrani korišćenja solarijuma. U Srbiji je od 12.februara 2019. godine zabranjena primena solarijuma za osobe mlađe od 18 godina, dok je za starije od 18 godina dozvoljena uz potpisani pristanak.

Sekundarna prevencija melanoma je usmerena ka ranom otkrivanju bolesti jer rani stadijumi melanoma mogu biti izlečivi. Usmerena je i ka pravovremenom upućivanju osoba sa sumnjivim promenama na koži, kao i osoba pod rizikom, na redovne dermatološke i druge potrebne preglede.

Mere tercijarne prevencije sprovode se kod osoba sa dijagnostikovanim melanomom, sa ciljem što ranijeg otkrivanja eventualne diseminacije bolesti. U tom smislu primenjuju se jasno definisani algoritmi (36) za praćenje pacijenata sa dijagnostikovanim melanomom jer ranija potvrda metastatske bolesti omogućava ranije započinjanje primene odgovarajuće terapije, a u cilju boljeg terapijskog ishoda i poboljšanja kvaliteta života obolelih.

## **1.12. Kvalitet života i kvalitet života povezan sa zdravljem**

Kvalitet života (engl. *Quality of life*, QoL) je multidimenzionalni koncept koga je teško definisati jednom univerzalnom definicijom. Neki autori čak smatraju da se i ne može precizno definisati (137). Schalock navodi da najverovatnije postoji preko stotinu različitih definicija i tumačenja kvaliteta života (138). U svakodnevnom životu termin kvalitet života je višeznačan i neodređen. Sam termin kvalitet ljude najčešće asocira na nešto pozitivno, dok stručnjaci termin kvalitet sagledavaju na drugačiji način, pokušavajući da analiziraju i opišu nešto što ne mora apsolutno da bude pozitivno (139).

Obično se pod pojmom kvaliteta života opisuju razni faktori koji imaju uticaj na svakodnevni život osoba i društva u celini, odnosno na stepen blagostanja pojedinca ili grupe. Svaka osoba ima želju da svoj život proživi u blagostanju, sreći i zadovoljstvu nezavisno od vremena u kom živi, pola, rase, obrazovanja, vere ili svog statusa. Sve ono što život čini vrednim življenja predstavlja koncept kvaliteta života (140). Upravo zbog toga kvalitetom života se bave mnogobrojne nauke, počevši od filozofije, teologije, psihologije, sociologije, pa do ekonomije i politike i naravno medicine (141,142). Pojam kvaliteta života je mešavina karakteristika osobe i raznih spoljih uslova i uticaja. Različite osobe na različite načine doživljavaju pojam kvaliteta života, imaju različit doživljaj, procenu i zadovoljstvo sopstvenim životom. Diskusije o kvalitetu života, odnosno o „dobrom životu”, sežu u daleku prošlost sve do Aristotela koji je postavio osnove za filozofske rasprave (143).

Kvalitet života obuhvata objektivni i subjektivni osećaj, doživljaj i percepciju pojedinca o svom životu, uključujući razne aspekte, pri čemu se kao objektivni kriterijumi uglavnom navode: očekivano trajanje života, stopa nezaposlenosti, stopa kriminala, stopa siromaštva, obrazovanje, broj radnih sati u nedelji, stopa perinatalne smrtnosti i stopa samoubistava. Kao subjektivni pokazatelji najčešće se

navode osećaj pripadnosti zajednici, materijalna imovina, sreća i osećaj sigurnosti, zadovoljstvo životom u celini, odnosi u porodici, zadovoljstvo poslom koji se obavlja, seksualni život, itd.

Mnogobrojni faktori utiču na kvalitet života pri čemu je zdravlje samo jedan od njih. Najveći broj osoba zdravlje doživljava kao vrhunski i najvažniji kvalitet. Interesovanje za kvalitet života u medicini datira od prve polovine XX veka, a tridesetih godina prošlog veka publikovani su prvi radovi su koji su u izvesnoj meri dotakli temu kvaliteta života (144). SZO je 1948. godine definisala zdravlje kao „stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odstustvo bolesti i nesposobnosti” (145). Od tada kvalitet života dobija sve više na značaju u zdravstvenoj praksi i u istraživanjima, posebno sa napretkom medicinskih tretmana koji produžavaju život, nekad bez poboljšanja kvaliteta života ili čak sa pogoršanjem, ali i poboljšanja kvaliteta života bez produženja života (146).

Termin kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life*, HRQoL) sužava kvalitet života na aspekte koji su povezani sa zdravljem. U literaturi se mogu naći različite definicije kvaliteta života povezanog sa zdravljem (147–151). Generalno, kvalitet života povezan sa zdravljem predstavlja ličnu percepciju odnosno procenu osobe u kojoj meri bolest, njene komplikacije i posledice, kao i sprovedene terapijske procedure utiču na osećaj fizičkog, emocionalnog i socijalnog blagostanja. Opisuje subjektivno zadovoljstvo osobe vlastitim zdravstvenim stanjem i praktično omogućava sintezu objektivne procene zdravstvenog statusa i subjektivnu percepciju zdravlja (152).

Poslednjih dvadeset godina istraživanja na temu procene kvaliteta života povezanog sa zdravljem postaju sve intezivnija, stavljajući u fokus pacijenta i njegov doživljaj i procenu sopstvenog zdravlja, bolesti od koje boluje i terapijskih tretmana koje se sprovode. U često citiranom radu Elkintona iz 1966. godine postavljeno je pitanje uticaja hemodijalize kod bubrežnih bolesnika na kvalitet života, odnosno da li je primena hemodijalize koja produžava život povezana sa lošijim kvalitetom života ovih pacijenta (153). Danas, sedamdeset godina kasnije, vode se slične rasprave vezane za onkološke bolesnike. Cilj lečenja onkoloških bolesnika je pretvaranje maligne u hroničnu bolest, pri čemu smo svesni revolucionarnog napretka u terapiji mnogih malignih bolesti, poput karcinoma dojke, melanoma, karcinoma prostate, karcinoma pluća, itd. Nove terapijske strategije značajno produžavaju preživljavanje onkoloških bolesnika, međutim, često se postavlja pitanje „da li pacijent želi da živi kraće i bolje ili duže sa lošijim kvalitetom života?” (154).

Procena kvalitet života povezanog sa zdravljem kao subjektivnog pokazatelja određenih terapijskih intervencija danas je sastavi deo mnogih istraživanja u medicini. Terapijske intervencije u medicini imaju za primarni cilj produženje preživljavanja pacijenata, ali uz značajnu brigu oko očuvanja kvalitet života (155).

Upravo zato što se radi o pacijentovoj percepciji sopstvenog zdravlja, proceni fizičkog, emocionalnog i socijalnog blagostanja, mogućih ograničenja i nesposobnosti, globalna procena kvaliteta života ima veliki značaj jer subjektivna komponenta čini da dva pacijenta istog zdravstvenog stanja mogu imati potpuno različiti kvalitet života (156). Stoga, merenje kvaliteta života pacijenata mora biti sveobuhvatno i ne može biti bazirano samo na objektivnoj proceni zdravstvenog stanja primenom raznih dijagnostičkih i laboratorijskih pokazatelja, već i na merenju pacijentovog subjektivnog doživljaja sopstvenog fizičkog, emocionalnog i socijalnog blagostanja.

### **1.12.1. Instrumenti za merenje kvaliteta života**

Za procenu kvaliteta života koriste se merni instrumenti – upitnici. Upitnici za merenje kvaliteta života nam mogu dati značajne informacije o fizičkom i emocionalnom stanju bolesnika, ali i svakodnevnom, odnosno opštem funkcionisanju pacijenta zavisno od stanja bolesti i/ili terapije koja se



sprovodi. Ne manji značaj ima i ispitivanje socijalne komponente i uticaja bolesti i/ili terapije koja se provodi. Podaci dobijeni merenjem kvaliteta života su značajani pokazatelji opšteg zdravstvenog stanja pacijenta jer omogućavaju sveobuhvatnu procenu „tereta” same bolesti na kvalitet života. Korišćenje upitnika u proceni kvaliteta života dobija na značaju i samom činjenicom da se percepcija bolesti i uticaj na kvalitet života značajno razlikuju iz ugla pacijenta, u odnosu na percepciju koju ima lekar (157).

Upitnici koje koristimo u proceni kvaliteta života su najčešće višedimenzionalni jer obuhvataju ispitivanje fizičke, emocionalne, socijalne i kognitivne komponente, ali i čitav spektar simptoma povezanih sa bolešću, kao i neželjene efekte povezane sa terapijskim procedurama. Značaj merenja kvaliteta života prevazilazi pacijenta kao pojedinca i bazira se na podacima dobijenim od velikog broja pacijenata koji mogu poslužiti za identifikaciju opštih i specifičnih zdravstvenih potreba, za unapređenje zdravstvene nege i kvaliteta lečenja, poređenja efikasnosti i bezbednosti novih lekova i metoda lečenja u okviru randomizovanih kliničkih eksperimentalnih studija (158). Pri tome, treba uzeti u obzir da se i doživljaj pacijenta vezan za svoj kvalitet života može vremenom menjati zavisno od faze bolesti i terapije koja se primenjuje. Uticaj imaju i subjektivni faktori, poput trenutnog emocionalnog stanja pacijenta, životne dobi, socijalnog statusa i prihvatanja same bolesti (159). To nam jasno ukazuje da kvalitet života nikako nije statička već dinamična kategorija.

Da bi ispunili svoje zadatke i opravdali primenu, upitnici za procenu kvaliteta života moraju biti standardizovani, validirani i internacionalno prihvaćeni. Upitnici koji se uobičajeno koriste moraju imati zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike, što znači da su pouzdani i dovoljno senzitivni da detektuju promene, ali i da su ponovljivi (160). Standardizovani upitnici imaju dobre metričke osobine, pri čemu krajnji rezultati dobijeni ispitivanjem održavaju stvarno, realno stanje.

Validnost i pouzdanost su dve najznačajnije karakteristike upitnika. Validnost upitnika odražava efikasnost kojom upitnik meri ono što istraživač želi i odnosi se na relevantnost, kompletnost i tačnost (160). Pouzdanost (engl. *Reliability*) označava sposobnost upitnika da odredi stepen promene neke varijable koja nastaje kao rezultat greške u merenju u odnosu na stvarne promene koje se u njoj dešavaju (160). Za pouzdanost upitnika važna je interna konzistentnost i ponovljivost. S obzirom da je većina široko korišćenih upitnika na engleskom jeziku, u našoj sredini je neophodna, transkulturalna adaptacija i validacija koja se vrši po strogo utvrđenim pravilima (160).

Upitnici koji se koriste za merenje kvaliteta mogu biti:

1. Opšti (generički) upitnici – nisu specifični za neku određenu bolest, grupu pacijenata ili terapijski tretman, a mogu se primeniti i u opštoj populaciji. Sastavljeni su najčešće od više subskala koje mere različite dimenzije kvaliteta života. Prednost ove vrste upitnika je što se mogu porediti rezultati odnosno kvalitet života različite populacije pacijenata (161), kao i kvalitet života zdravih ispitanika.
2. Specifični upitnici – dizajnirani za određene populacije pacijenata, određenu bolest ili simptom bolesti, poput bola, zamora, pokretljivosti i sl. Senzitivni su za procenu čak i manjih promena kvaliteta života usled postojanja, pre svega, određene bolesti i stoga se, za razliku od opštih upitnika, ne mogu koristiti za poređenje kvaliteta života osoba obolelih od različitih bolesti.

Pri merenju kvaliteta života najviše podataka se može dobiti kombinovanom primenom opštih i specifičnih upitnika za procenu kvaliteta života, kao što je slučaj i u onkologiji. Na tabeli 10. prikazani su najčešće korišćeni opšti i specifični upitnici za merenje kvaliteta života u onkologiji.

Tabela 10. Najčešće korišćeni upitnici za merenje kvaliteta života u onkologiji

Upitnik	Tip upitnika
Opšti upitnik za kvalitet života povezan sa zdravljem SF-36 (engl. <i>Short Form 36 Health Survey</i> )(162)	Opšti
EQ-5D (163)	Opšti
EORTC QLQ-30 (engl. <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer QLQ-C30</i> ) (164)	Karcinom specifičan
Roterdamska lista simptoma (engl. <i>Rotterdam Symptom Checklist-RSCL</i> ) (165)	Karcinom specifičan
Vizuelno-analogni skala (engl. <i>Visual Analogue Scale-Cancer, VAS-C</i> ) (166)	Karcinom specifičan
FACT-G (engl. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-general</i> ) (167)	Karcinom specifičan
FACT-M (engl. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-melanoma</i> ) (168)	Melanom specifičan

### 1.12.2. Kvalitet života osoba sa melanomom

Postavljanje dijagnoze melanoma ima dugoročni efekat na psihosocijalni status pacijenta i na ukupan kvalitet života, uzevši u obzir višu stopu preživljavanja u ranim fazama bolesti, kao i povećanje rizika za pojavu recidiva i metastaza i osećaj neizvesnosti i zabrinutosti za ishod bolesti tokom perioda praćenja. Kvalitet života pacijenata kojima je dijagnostikovani visokorizični melanom kože može da se menja tokom dužeg vremena praćenja, a u funkciji ponovne pojave i/ili progresije bolesti progresije.

Kliničko iskustvo, kao i istraživanja ukazuju da na saznanje da boluju od maligne bolesti pacijenti reaguju različito. Mnogobrojni faktori imaju uticaja na reakciju pacijenta, počevši od ličnih faktora poput sociodemografskih karakteristika, osobina same ličnosti, načina na koji se suočava sa stresom i percepcije same bolesti. Medicinski faktori poput stadijuma melanoma, potrebe za daljim terapijama, kao i prisutni komorbiditeti su takođe od značaja. Ne smeju se zanemariti ni socijalni odnosi i podrška koju pacijent ima od svoje okoline, pre svega od svoje porodice (169). Oko 30% pacijenata ima ozbiljnu psihološku reakciju na saznanje da boluje od melanoma, dok osobe ženskog pola, osobe mlađe životne dobi, sa nekoliko dece, nezaposleni i sa nižim nivoom obrazovanja češće prijavljuju psihološku reakciju i stres (170). Kao što bi se moglo i očekivati, osobe sa dijagnozom uznapredovale bolesti (171), ali i oni sa melanomom lokalizovanim na otkrivenim delovima tela poput lica ili ekstremiteta, imaju viši nivo psihološke reakcije (172).

Saznanje da boluju od melanoma, ili bolje rečeno, od maligne bolesti, kod bolesnika izaziva u većoj ili manjoj meri, osećaj teskobe, straha, neizvesnosti i depresivnosti. Ne retko se socijalno izoluju uz smanjenje samopoštovanja, ali imaju i osećaj krivice u vezi sa uzrokom i ishodom bolesti. Strah od smrti koji postoji i kod zdrave populacije generalno, kod obolelih od melanoma može biti mnogo intenzivniji. Često se prepliće sa strahom od promene uloge u socijalnom i porodičnom životu, posebno ako bolesnik ne dobija adekvatnu podršku okruženja i porodice. Kod obolelih se menja perspektiva budućnosti uz moguć osećaj usamljenosti i napuštenosti.

Stepen depresivnosti može biti različit, pri čemu se tokom vremena može menjati što pokazuju i podaci studije praćenja tokom 4 godine 675 pacijenata sa novodijagnostikovanim visokorizičnim melanomom, definisanim kao stadijum T1b-4b. Naime, Beesley i saradnici navode da je 14%



pacijenata imalo anksioznost i depresivnost povezanu sa melanomom, međutim, već nakon 6 meseci praćenja učestalost anksioznosti i depresivnosti registrovana je kod samo 5% bolesnika (173). Nakon primarnog hirurškog lečenja, tokom perioda praćenja, bolesnici bivaju izloženi mnogim dijagnostičkim i kontrolnim procedurama koje mogu izazvati osećaj straha, zabrinutosti i neizvesnosti u očekivanju rezultata (174). Istraživanja ukazuju da oko 70% pacijenata u periodu praćenja nakon primarnog hirurškog lečenja prijavljuju viši nivo osećaja straha od ponovne pojave bolesti (175). Sa druge strane, znajući da je izlaganje UV zračenju značajan faktor rizika za melanom, oboleli često menjaju stil života, što ima uticaja na svakodnevne društvene i profesionalne aktivnosti (176).

Tokom poslednje decade, sa razvojem i uvođenjem u adjuvantnu i sistemsku terapiju lekova nove generacije, poput target i imunoterapije, intenzivno istraživanje kvaliteta života kod obolelih od melanoma dobija na značaju. Nove terapijske strategije revolucionarno su promenile paradigmu lečenja, pre svega, metastatskog melanoma. Pored efikasnosti novih terapija u fokusu su i potencijalna neželjena dejstva, koja uz samu bolest mogu značajno uticati na kvalitet života. Stoga su tzv. „ishodi koje prijavljuje pacijent” (engl. *Patient-reported outcomes*, PCOs) postali sastavni, praktično rutinski deo kliničkih studija faze III koje ispituju efikasnost i bezbednost određenih lekova i to najčešće kao sekundarni ciljevi tih istraživanja. PCOs nam daju uvid u uticaj i doživljaj zdravstvenog stanja i/ili terapija od strane samog pacijenta bez bilo kakvog upliva trećih osoba, odnosno interpretacije od strane kliničara. PCOs koji se prikupljaju tokom kliničkih studija moraju biti standardizovani za procenu raznih parametra i kvaliteta života, a u onkologiji se koriste za dizajniranje kliničkih ispitivanja, upoređivanje efektivnosti terapijskih strategija, odobrenja primene lekova, ali i za poboljšanje komunikacije između kliničara i pacijenta, kvaliteta života i preživljavanja pacijenata. Praktično se efekti i terapijski rezultati ne mogu procenjivati samo na osnovu poboljšanja preživljavanja pacijenata ili poboljšanja dijagnostičkih i laboratorijskih nalaza već i na osnovu poboljšanja kvaliteta života. Podaci vezani za PCOs i kvalitet života pacijenata koji su u NED stadijumu bolesti, nakon primarnog hirurškog lečenja (engl. *Melanoma survivor*), nisu toliko obimni, često su kontraverzni i još uvek ne pružaju sveobuhvatni uvid u kvalitet života ove grupe pacijenata. Stoga su istraživanja na ovu temu od značaja jer savremeno onkološko lečenje podrazumeva multidisciplinarni i sveobuhvatni pristup pacijentu, u smislu lečenja i zbrinjavanja ne samo somatskih, već i psiholoških, socijalnih i duhovnih potreba.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Ispitati validnost i pouzdanost upitnika za merenje kvaliteta života, prethodno lingvistički i kulturološki adaptiranog na srpski jezik.
2. Proceniti kvalitet života osoba sa melanomom kože nakon završenog primarnog hirurškog lečenja i u periodu 6–12 meseci od postavljanja dijagnoze (u slučaju pojave recidiva i ranije).
3. Ispitati prediktore promene kvaliteta života osoba sa melanomom tokom godinu dana praćenja.
4. Ispitati prediktore pojave recidiva i metastaza melanoma.

### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **3.1. Tip studije**

U cilju validacije Upitnika za funkcionalnu procenu terapije raka – melanoma (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma – FACT-M*) (168) sprovedena je studija preseka. Za longitudinalno ispitivanje kvaliteta života osoba sa melanomom kože, kao i za procenu ishoda bolesti (recidivi i metastaze) primenjena je prospektivna kohortna studija. Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odobrenje br. 2650/XII-3)) i Etički komitet Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije odobrili su studiju (odobrenje br. 1413-01).

#### **3.2. Mesto i period istraživanja**

Istraživanje je sprovedeno od juna 2017. do decembra 2018. godine u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS), tercijarnom referentnom centru naše zemlje za obolele od malignih tumora, uključujući i melanom kože.

#### **3.3. Selekcija ispitanika**

Svim ispitanicima uključenim u studiju melanom je dokazan histopatološkom analizom hirurški uklonjenih suspektnih nevusnih promena kože. Pacijenti kojima se dijagnostikuje melanom kože deblji od 1 mm prema Breslow skor, po aktuelnom protokolu upućuju se na IORS radi biopsije sentinel limfnih čvorova (SLNB), sa ili bez kompletne disekcije nodusa. Nakon izvođenja SLNB i analize dobijenih tkivnih uzoraka, utvrđen je definitivni stadijum oboljenja prema 7-oj reviziji klasifikacije melanoma Američkog združenog komiteta za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer – AJCC*). Prema AJCC stadiranju melanom visokog rizika definisan je kao melanom u stadijumu IIC, IIIA, IIIB i IIIC (33).

##### **3.3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju preseka**

Kriterijumi za uključivanje u studiju preseka bili su: uzrast  $\geq 18$  godina, histopatološki dokazan melanom kože u kliničkom stadijumu IIC, IIIA, IIIB, IIIC i IV, izostanak kliničkih i/ili radioloških dokaza o bolesti (N0, M0) i pisana saglasnost za učešće u istraživanju.

##### **3.3.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije preseka**

Iz studije preseka su isključeni pacijenti sa kognitivnim ili mentalnim poremećajem koji bi mogao ometati proces popunjavanja upitnika, oni koji nisu pružili saglasnost za učešće u i istraživanju i koji nisu ispunjavali kriterijume za uključivanje.

##### **3.3.3. Kriterijumi za uključivanje u prospektivnu kohortnu studiju**

Kriterijumi za uključivanje u prospektivnu kohortnu studiju bili su: uzrast  $\geq 18$  godina, histopatološki dokazan melanom kože u kliničkom stadijumu IIC, IIIA, IIIB i IIIC, izostanak kliničkih i/ili radioloških dokaza o bolesti (N0, M0) i pisana saglasnost za učešće u istraživanju.

### 3.3.4. Kriterijumi za isključivanje iz prospektivne kohortne studije

Iz prospektivne kohortne studije su isključeni pacijenti sa kognitivnim ili mentalnim poremećajem koji bi mogao ometati proces popunjavanja upitnika, oni koji nisu pružili saglasnost za učešće u istraživanju i koji nisu ispunjavali kriterijume za uključivanje. Stadijum IV je klasifikovan kao najviši stadijum melanoma i zbog toga su ovi pacijenti isključeni iz dalje analize van validacije upitnika FACT-M.

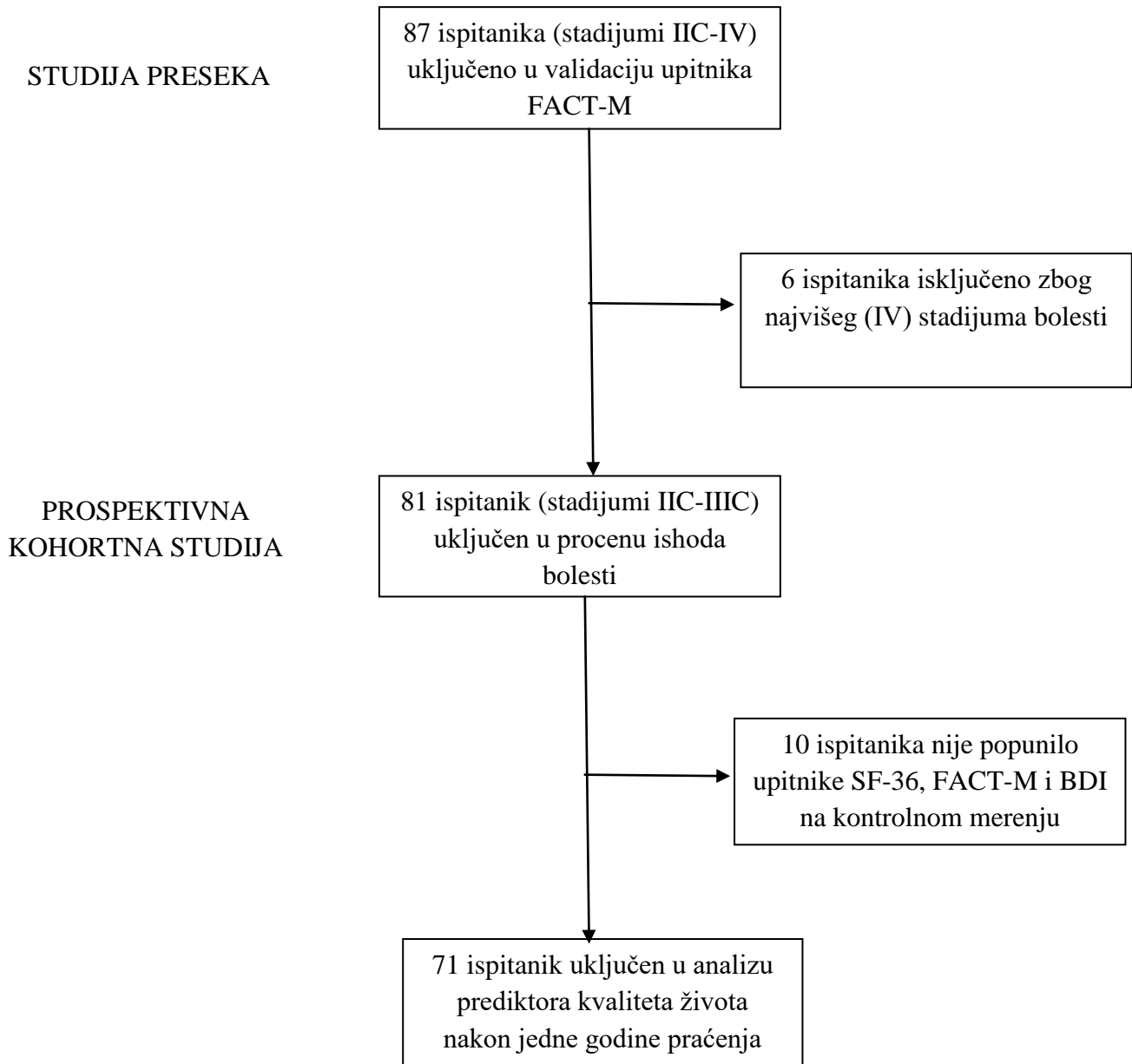
### 3.3.5. Određivanje adekvatne veličine uzorka

Prema podacima Registra za rak, u Srbiji je u 2015. godini melanom dijagnostikovao kod 456 ljudi. Melanom visokog rizika dijagnostikuje se kod oko 40% pacijenata sa melanomom (14). Za potrebe naše studije, za izračunavanje veličine uzorka u obzir su uzeti prosečni godišnji broj pacijenata sa visokorizičnim melanomom kože utvrđenim u IORS-u ( $n = 91,36$ ) i margina greške od 0,05. Prema Slovinovoj formuli za izračunavanje veličine uzorka, tj.  $n / (1 + n \times 0,05^2)$ , određena je potrebna veličina uzorka od 74 ispitanika sa visokorizičnim melanomom ( $n = 91,36 / (1 + 91,36 \times 0,05^2) = 74,37 = 74$ ). Da bismo uzeli u obzir mogućnost osipanja broja ispitanika tokom perioda praćenja, uključili smo dodatnih 14 ispitanika (20%) tokom regrutovanja u studiju. Uzorak studije čini reprezentativnim činjenica da je naša ustanova – IORS jedan od tri referentna tercijarna centra u Srbiji (pokrivajući uglavnom centralnu Srbiju) u kojima se dijagnostikuju i leče pacijenti sa visokorizičnim melanomima.

Prema tome, u skladu sa kriterijumima studije, nakon utvrđivanja stadijuma melanoma kože, u studiju preseka je uključeno 87 ispitanika sa stadijumom melanoma od IIC do IV.

U prospektivnu kohortnu studiju uključen je 81 ispitanik sa stadijumom melanoma od IIC do IIIC. Od njih 81, ukupno 71 ispitanik je dao podatke o kvalitetu života i nakon praćenja. Detaljan opis studijske populacije prikazan je na grafikonu broj 1.

Svi ispitanici koji su ispunili kriterijume za uključivanje u obe studije bili su anketirani pod istim uslovima tokom redovnih poseta IORS-u radi kontrolnih pregleda ili prikaza Konzilijumu za melanom IORS-a, a nakon dobijanja pismenog informisanog pristanka. Istraživač je popunio opšti standardni upitnik, a ostale upitnike su popunjavali ispitanici u prisustvu istraživača. Svakom ispitaniku je dodeljen identifikacioni broj u cilju zaštite poverljivosti podataka i tim brojem su na dalje obeležavani svi dokumenti koji su prikupljeni tokom istraživanja, kao i baze podataka.



Grafikon broj 1. Opis studijske populacije

### 3.4. Instrumenti merenja – studija preseka

U okviru studije preseka sprovedena je validacija upitnika FACT-M.

FACT-M je validan i pouzdan specifični merni instrument koji je dizajniran za procenu kvaliteta života osoba sa melanomom. Dosadašnja iskustva pokazuju da ima dobru unutrašnju konzistentnost svih skala, visoku reproducibilnost i senzitivnost, kao i da jasno pokazuje razlike kvaliteta života osoba sa uznapredovalim stadijumima melanoma u odnosu na rane stadijume (168,177,178). Kao i ostali upitnici iz sistema Organizacije za funkcionalnu procenu terapije hroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – FACIT), upitnik FACT-M je danas gotovo nezaobilazni deo kliničkih studija, posebno randomizovanih kliničkih eksperimentalnih studija faze III. Dizajniran je za ispitivanje kvaliteta života osoba starijih od 18 godina (177).

Upitnik FACT-M se sastoji od 3 odvojene podskale: funkcionalne procene opšte terapije raka (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*, FACT-G), tzv. osnovna komponenta i dva modula specifična za melanom – melanomska skala (engl. *Melanoma scale* – MS) i melanomska hirurška skala (engl. *Melanoma surgery scale* – MSS). FACT-G se sastoji od 4 domena: fizičko blagostanje (engl. *Physical Well-Being* – PWB), socijalno blagostanje (engl. *Social Well-Being* – SWB), emocionalno blagostanje (engl. *Emotional Well-Being* – EWB) i funkcionalno blagostanje (engl. *Functional Well-Being* – FWB): MS uključuje 16 iskaza koji se odnose na opšte simptome koji mogu biti povezani sa melanomom, dok MSS uključuje 8 iskaza specifičnih za probleme na mestu operacije. Odgovori na postavljena pitanja obuhvataju period od 7 dana pre popunjavanja upitnika. Početno psihometrijsko ispitivanje upitnika FACT-M sugerisalo je da je validnost (merena Kronbahovim alfa koeficijentom) FACT-G > 0,7 dok je za MS i MSS > 0,8. Pouzdanost test-retest merenja bila je veoma dobra sa > 0,8 za sve 3 podskale (177).

Iako se ocene za odgovore u sve tri subskale kreću od 0 (nikako) do 4 (veoma mnogo), ove tri subskale su različite konstrukcije. Iz tog razloga, upitnik FACT-M nije strukturno koherentan, te se stoga može analizirati kao tri odvojene podskale (sa tri odvojene ocene podskala) u okviru istog upitnika ili kroz njegove dve glavne zbirne ocene (168). Skorovanje/bodovanje upitnika FACT-M u okviru ovog istraživanja sprovedeno je po uputstvu dobijenom od FACIT-a. Prvo je izvršen postupak obrnutog bodovanja naznačenih iskaza koji u sebi nose negaciju (GP 1-7, GE1, GE3-6, svih pitanja iz subskale MS, osim C6, i M17). Zatim su izračunati skorovi domena tako što su skorovi iskaza sabrani i pomnoženi sa brojem iskaza u tom domenu; zatim je ovaj proizvod podeljen brojem odgovorenih stavki. Kako subskale MS i MSS imaju samo jedan domen, skor domena jednak je skor subskale. Ukupni, tj. zbirni skor subskale FACT-G izračunat je sabiranjem četiri skora domena koji čine ovu subskalu: PWB, SWB, EWB i FWB.

Ukupni, tj. zbirni skor za ceo upitnik FACT-M dobija se dodavanjem skora subskale MS ukupnom skor subskale FACT-G. Subskala MSS uvek se procenjuje kao nezavisna i zato nije uključena ni u jedan zbirni skor. Viši skorovi ukazuju na bolji kvalitet života (177).

#### 3.4.1. Validacija upitnika FACT-M

Kulturološka adaptacija i validacija upitnika FACT-M sprovedena je uz saglasnost i poštovanje metodologije FACIT organizacije, pa je upitnik preveden na sledeći način:

1. Dva nezavisna istraživača kojima je srpski maternji jezik, izvršili su prevod sa engleskog na srpski jezik;
2. Treći istraživač, koji nije učestvovao u prvom koraku, uskladio je dobijene dve različite verzije upitnika;

3. Četvrti prevodilac kome je engleski maternji jezik, a koji takođe tečno govori srpski jezik, izveo je prevod usklađene verzije upitnika sa srpskog na engleski jezik;
4. Na kraju je jezički koordinator, zajedno sa kliničkim stručnim timom napravio konačnu verziju FACT-M upitnika na srpskom jeziku.

Svih pet verzija upitnika je dostavljeno FACIT organizaciji na uvid i dobijen je upitnik za dalje, tzv. „pilot” testiranje. Ovo je bila prefinalna verzija FACT-M upitnika na srpskom jeziku. Od FACIT organizacije su dobijeni i obrasci za intervjuisanje učesnika ovog istraživanja (engl. *Patient Interview Form*). Prefinalna (radna) verzija upitnika FACT-M na srpskom jeziku testirana je na 10 ispitanika kojima je dijagnostikovano melanom različitih kliničkih stadijuma i koji su lečeni na IORS. Cilj pilot testiranja je bio da se utvrdi da li je bilo nekih pitanja u upitniku koja su bila nedovoljno jasna, koje je bilo teško razumeti ili su bila neadekvatna sa kulturološkog stavovišta.

Ispitanici su najpre samostalno popunili radnu verziju upitnika FACT-M, nakon čega su odgovarali na pitanja iz obrazaca sa kognitivnim smernicama koje je pripremila FACIT organizacija. Istraživači su obavili intervju sa svim osobama obolelim od melanoma kože uključenim u pilot testiranje. Svi komentari ispitanika su zabeleženi. Na kraju obrasca za intervjuisanje, istraživač je mogao da zabeleži svoja zapažanja i komentare o tome kako su ispitanici popunjavali upitnike, da li su postavljali pitanja vezana za popunjavanje upitnika i davanje odgovora, odnosno da li im je bila potrebna bilo kakva pomoć. Komentar istraživača zabeležen je dvojezično – na srpskom i na engleskom jeziku. Naši ispitanici su naveli da u prefinalnoj srpskoj verziji FACT-M upitnika nije bilo pitanja koja su bila nejasna, nerazumljiva, nasilna, uznemirujuća ili nisu bila bitna. Ispitanici su naveli da su pitanja u prefinalnoj srpskoj verziji FACT-M upitnika bila sveobuhvatna i nisu smatrali da bi trebalo uključiti dodatna pitanja.

Podaci prikupljeni tokom pilot testiranja su takođe dostavljeni FACIT organizaciji. Konačna srpska verzija FACT-M (verzija 4) je odobrena nakon statističke potvrde projektnog tima za prevode FACIT organizacije (Prilog II – Upitnik FACT-M) i dalje je korišćena za ispitivanje i procenu psihometrijskih karakteristika ovog upitnika u srpskoj populaciji osoba obolelih od melanoma kože, kao i za procenu kvaliteta života.

### **3.5. Instrumenti merenja – prospektivna kohortna studija**

U prospektivnoj kohortnoj studiji korišćeni su opšti upitnik, medicinska dokumentacija, kao i dva upitnika za merenje kvaliteta života – Opšti upitnik za kvalitet života povezan sa zdravljem SF-36 (engl. *Short Form 36 Health Survey, SF6v2*) (162) i upitnik FACT-M (168) i Beck-ova skala depresivnosti (engl. *Beck Depression Inventory, BDI*) (179,180).

#### **3.5.1. Opšti upitnik**

Opšti upitnik je obuhvatio pitanja o osnovnim demografskim karakteristikama ispitanika: pol, uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze melanoma, mesto stanovanja (grad ili selo), bračno stanje (neoženjen/neudata, oženjen/udata, razveden/razvedena, udovac/udovica i vanbračna zajednica), školska sprema (bez škole, osnovna škola, srednja škola, viša škola i visoka škola) i zanimanje (nezaposlen, učenik-student, poljoprivrednik, radnik, domaćica, laborant-tehničar, službenik, penzioner i stručnjak-slobodna profesija). Ispitanici su dali podatke o telesnoj visini i o telesnoj masi i izračunat je indeks telesne mase (engl. *Body mass index, BMI*). Normalna uhranjenost se smatra ako je vrednost BMI od 18,5 do 24,9 kg/m<sup>2</sup>, preteranu uhranjenost od 25 do 29,9 kg/m<sup>2</sup>, a gojaznost ako je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>. (Prilog I – Opšti upitnik).

### 3.5.2. Medicinska dokumentacija

Podaci o osnovnom oboljenju – melanomu prikupljeni su iz istorija bolesti pacijenta kao i iz druge medicinske dokumentacije. Registrovani su podaci kao što su: tip melanoma (SSM, NM, LM, AM), histopatološke karakteristike melanoma (debljina melanoma po Breslow-u, Clark nivo, postojanje ulceracije, mitoze i njihov broj, postojanje satelitskih i in transit metastaza, status limfnih čvorova – mikro ili makrometastaze), lokalizacija melanoma (glava i vrat, trup, gornji ekstremiteti i donji ekstremiteti), TNM stadijum bolesti (T, N i M), klinički stadijum bolesti (IIC, IIIA, IIIB i IIIC). (tabela 6).

Breslow skor invazije malignih ćelija u dubinu tkiva kože jedan je od prognostičkih faktora melanoma. Dubina invazije (rastojanje između vrha granularnog sloja i najdubljeg produžetka tumora) se određuje histopatološkom evaluacijom po eksciziji celog tumefakta. Breslow skor dubine invazije ima četiri nivoa gradiranja: stadijum I  $\leq 0,75\text{mm}$ ; stadijum II  $0,76\text{mm}–1,50\text{mm}$ ; stadijum III  $1,51\text{mm}–4,00\text{mm}$  i stadijum IV  $> 4\text{mm}$  (181).

Clarkov nivo, tj. skor, opisuje nivo anatomske invazije melanoma u odnosu na strukturu tkiva kože. Dobar je prognostički faktor za melanome tanje od 1mm. Ima pet nivoa gradacije: nivo 1 melanom je ograničen na epidermis; nivo 2 melanom je invadirao papilarni dermis; nivo 3 melanom dopire do dubljih slojeva dermisa; nivo 4 melanom je invadirao retikularni dermis i nivo 5 melanom je invadirao masno tkivo ispod dermisa (181).

Melanom u transitu (satelitoza ili lokoregionalni recidiv) predstavlja jedinstveni obrazac recidiva kod oko 10% melanoma. Bolest u tranzitu označava multifokalne depozite tumora koje se javljaju između mesta primarne lezije i njenog regionalnog sistema limfnih nodusa ( $\leq 2\text{cm}$  od tumora). Često je povezan sa postojanjem udaljenih metastaza (181).

Mitotička stopa se određuje histopatološki gde se pločice sa uzorcima tkiva debljine  $4\ \mu\text{m}$  pregledaju pri uveličanju od 400k. Brojanje mitozu počinje od delova tkiva sa maksimalnom mitotskom aktivnosti i izraženom ćelijskom atipijom (žarišne tačke) pa se širi cirkularno dok se ne pregleda jedan  $\text{mm}^2$  tkivnog uzorka (181).

Pored podataka o samim melanomima, prikupljeni su i podaci o komorbiditetima pacijenata (hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, bolesti bubrega i jetre, sistemske bolesti i eventualne akutne infekcije u trenutku ispitivanja). Iz medicinske dokumentacije su takođe preuzimani podaci o laboratorijskim nalazima pacijenata, kao što su serumski nivoi LDH, CRP i vitamina D. Beležena je i sezona merenja vitamina D (zima ili leto).

Funkcionalni performans status pacijenata po ECOG skali (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*– ECOG PS) određen je od strane istraživača (182). Ocena statusa varira od najboljeg stanja označenog sa skorom 0 do najgoreg stanja sa skorom 5 (tabela 11).

Tabela 11. Funkcionalni performans status (PS) po ECOG skali

PS skala	
0	Puna aktivnost, sposoban da obavlja sve dnevne aktivnosti
1	Ograničeno aktivan, sposoban za lakše dnevne aktivnosti
2	Pokretan i sposoban za brigu o sebi, ali u nemogućnosti da izvede i najlakši posao, van postelje $>$ od 50% vremena
3	Ograničeno sposoban za brigu o sebi, vezan za postelju $>$ 50% vremena
4	Vezan za postelju, zahteva negu druge osobe
5	Smrt



### 3.5.3. Opšti upitnik za merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem – SF-36

SF-36 predstavlja standardizovani merni instrument za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem (183,184). Dizajniran je tako da sadrži 36 pitanja, od kojih je 35 grupisano u 8 domena kvaliteta života: fizičko funkcionisanje (engl. *Physical functioning* – PF), onesposobljenost usled fizičkog funkcionisanja (engl. *Role functioning i.e. Physical role functioning* – RF), telesni bol (engl. *Bodily pain* – BP), opšte zdravlje (engl. *General health* – GH), vitalnost (engl. *Vitality* – VT), socijalno funkcionisanje (engl. *Social functioning* – SF), onesposobljenost usled emocionalnog funkcionisanja (engl. *Role emotional i.e. Emotional role functioning* – RE) i mentalno zdravlje, tj. mentalno funkcionisanje (engl. *Mental health* – MH). Tih 35 pitanja odnose se na 4 nedelje koje su prethodile ispitivanju (160). Jedno pitanje se odnosi na promenu zdravlja u prethodnih godinu dana, odnosno, da li je sadašnje zdravlje bolje, isto ili lošije, pa se posmatra i analizira odvojeno.

Dimenzija fizičko funkcionisanje sadrži deset iskaza koja upućuju na ograničenja u fizičkoj aktivnosti ispitanika uzrokovana zdravstvenim stanjem. Ispituju se najmanje zahtevne fizičke aktivnosti, poput samostalnog kupanja i oblačenja, klečanja, savijanja ili naginjanja, kao i fizički zahtevnije aktivnosti, poput trčanja, dizanja teških predmeta, učešća u sportskim aktivnostima, itd. Onesposobljenost zbog fizičkog funkcionisanja obuhvata oslikava ograničenja uzrokovana fizičkim zdravljem, u vidu ograničenja svakodnevne i radne aktivnosti, smanjenja vremena potrebnog za obavljanje tih aktivnosti, teškoća u obavljanju aktivnosti i postizanju manje od željenog (4 iskaza). Dimenzija telesni bol je sadrži dva iskaza. Prvi iskaz se odnosi na intezitet telesnog bola, dok se drugi iskaz odnosi na uticaj bola na svakodnevne aktivnosti u kući i van nje. U okviru dimenzije opšte zdravlje nalazi se 5 iskaza od kojih se jedno odnosi na doživljaj sopstvenog zdravlja, a preostala četiri se odnose na očekivanja ispitanika vezana za svoje zdravlje. Dimenzija vitalnost ima četiri iskaza kojim se procenjuje vitalnost, umor, odnosno nivo energije ispitanika. Dimenzija socijalno funkcionisanje sadrži dva iskaza vezana za društvene aktivnosti i njihova ograničenja usled fizičkih i emocionalnih problema povezanih sa zdravljem. Onesposobljenost usled emocionalnog funkcionisanja je dimenzija koja se sastoji od 3 iskaza koja se odnose na ograničenje vremena provedenog u obavljanju radnih i drugih dnevnih aktivnosti, kao i pažnji pri obavljanju tih aktivnosti, a usled emocionalnih problema. Dimenzija mentalno zdravlje sadrži pet iskaza koja se odnose na ograničenja u mentalnom zdravlju, a vezano za anksioznost, depresiju, gubitak emocionalne kontrole i psihološko blagostanje.

U svakoj od navedenih dimenzija upitnika SF-36 odgovori ispitanika se boduju i pretvaraju u linearnu skalu sa skorom od 0 do 100. Viši skor je u korelaciji sa boljim kvalitetom života.

Navedenih osam dimenzija formiraju dve osnovne dimenzije kvaliteta života, fizičku i mentalnu, tako da se po dobijanju ukupnih skorova svakog pojedinačnog domena kvaliteta života izračunavaju dva kompozitna skora – kompozitni skor fizičkog zdravlja (engl. *Physical health composite* – PHC) i kompozitni skor mentalnog zdravlja (engl. *Mental health composite* – MHC).

Kompozitni skor fizičkog zdravlja uključuje zbir skorova skala za fizičko funkcionisanje, onesposobljenost zbog fizičkog funkcionisanja, telesni bol i opšte zdravlje, podeljen sa brojem skala. Kompozitni skor mentalnog zdravlja predstavlja zbir skorova skala za mentalno funkcionisanje, onesposobljenost usled emocionalnog funkcionisanja, socijalno funkcionisanje i vitalnost, podeljen sa brojem skala. Iz kompozitnih skorova PHC i MHC izračunava se ukupan skor kvaliteta života (engl. *Total quality of life* – TQL), koristeći predviđeni algoritam odnosno program (185).

Upitnik SF-36 se koristi za merenje kvaliteta života osoba starijih od 14 godina. Ispitanici mogu samostalno da popune upitnik ili upitnik može biti popunjen od strane istraživača u ličnom kontaktu ili putem telefona (186).

U ovom istraživanju primenjena je validirana i kulturološki adaptirana originalna verzija upinika SF-36 za srpsko govorno područje (SF-36 Health Survey Original Version Language Recalls 2006) (Prilog III – Upitnik SF-36).

### 3.5.4. Bekova skala depresivnosti

Bekova skala depresivnosti (BDI–II revizija iz 1996. godine u skladu sa promenjenim dijagnostičkim kriterijumima za major depresiju Američke akademije za psihijatriju) je jedan je od najšire korišćenih instrumenata za merenje stepena depresivnosti kod osoba sa 13 i više godina (179). BDI je konstruisao Aaron T. Beck sa saradnicima 1961. godine. Procena stepena depresivnosti se odnosi na period od nedelju dana pre ispitivanja, uključujući i dan ispitivanja.

U našem istraživanju korišćena je srpska verzija BDI IA (187). BDI sadrži 21 pitanje sa ponudjena 4 odgovora koji se stepenuju od 0 do 3, gde 0 odgovara odsustvu simptoma depresivnosti, a 3 najvišem stepenu izraženosti simptoma depresivnosti. Ukupan skor se dobija sabiranjem svih odgovora i može da se kreće u opsegu od 0 do 63. Viši ukupan skor BDI odgovara višem stepenu depresivnosti. Tabela 12 prikazuje kvantifikovanje stepena depresivnosti na osnovu ukupnog BDI skora. Na osnovu ove skale cut-off vrednost za kliničko prisustvo simptoma depresije je skor  $\geq 10$ .

Odgovori na pitanja rangirani su od 0 do 3, gde 0 predstavlja odsustvo ispitivanog simptoma, a 3 najveći stepen izraženosti simptoma. Sabiranjem svih ocena odgovora dobija se ukupni skor. Veći skor ukazuje na simptome depresije izraženog stepena. Test se tumači različito u zavisnosti od vrste populacije kojoj ispitanik pripada. Za opštu populaciju koja nema psihijatrijske dijagnoze granični skor od  $\geq 21$  ukazuje na postojanje simptoma depresije (179).

Tabela 12. Kvantifikovanje stepena depresivnosti u odnosu na ukupan BDI skor

<b>Skor</b>	<b>Stepen simptoma depresivnosti</b>
0-9	Bez simptoma
10-15	Blagi
16-19	Blagi do umereni
20-29	Umereni do izraženi
30-63	Izraženi

### 3.6. Način praćenja ispitanika u prospektivnoj kohortnoj studiji

Za potrebe naše studije praćenje ispitanika je trajalo godinu dana.

Kvalitet života osoba sa melanomom kože procenjivan je tokom 2 merenja: nakon završenog primarnog hirurškog lečenja i potvrde dijagnoze visokorizičnog melanoma kože i nakon 6 do 12 meseci od potvrde dijagnoze. Na taj način su dobijeni skorovi ispitivanih skala kvaliteta života u dva perioda – inicijanom i kontrolnom. Dobijeni inicijalni i kontrolni skorovi kvaliteta života su se analizirali kao njihova direktna razlika (varijabla razlika), koja je zatim kategorisana, i u smislu pogoršanja ili poboljšanja (varijabla promena) kvaliteta života osoba obolelih od visokorizičnog melanoma kože.

Osnovni medicinski ishodi koji su registrovani tokom perioda praćenja u ovoj studiji bili su: 1) razvoj lokalnog recidiva melanoma i 2) razvoj udaljenih metastaza melanoma. Lokalni recidiv melanoma definisan je kao pojava melanoma na mestu gde je primarni melanom hirurški uklonjen i/ili pojava regionalne limfadenopatije ili i jedno i drugo (181). Metastaze melanoma definisane su kao pojava melanoma na udaljenim mestima (poput udaljenih limfnih čvorova i/ili organa kao što su jetra, pluća, kosti, centralni nervni sistem, meka tkiva, itd.) (181). Kod ispitanika kod kojih je potvrđen recidiv ili metastaze u toku jednogodišnjeg perioda praćenja, merenje kvaliteta života učinjeno je u tom trenutku.

U posmatranom vremenskom periodu i na isti način registrovan je i stepen depresivnosti uz pomoć Bekove skale depresivnosti.

Oba merenja učinjena su tokom redovnih poseta ispitanika IORS-u radi prikazivanja Konzilijumu za melanom ili redovne kontrole tokom perioda praćenja.

Nakon primarnog hirurškog lečenja, kod visokorizičnog melanoma (IIC i stadijum III) ispitanici su bili praćeni shodno preporukama (35) i to svaka 3 meseca tokom prve godine. Redovna, tromesečna kontrola obuhvatala je klinički pregled, dijagnostičke i laboratorijske procedure. U okviru kliničkog pregleda procenjen je ECOG PS i simptomi bolesti, učinjen je celokupni pregled kože, perifernih limfnih čvorova uz proveru eventualnih znakova recidiva bolesti, pojave satelitskih ili in transit metastatskih promena. Dijagnostičke procedure su podrazumevale uvid u ultrazvučni (UZ) pregled limfnih basena od značaja i UZ abdomena, a po potrebi i radiografiju pluća. Rutinska kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša, abdomena i male karlice ili magnetna rezonanca (MRI) pregled abdomena i karlice učinjena je jednom u 6-12 meseci. U slučaju pojave simptoma ili sumnjivih znakova bolesti, dijagnostičke procedure su se radile i van regularnog vremena praćenja, a izbor dijagnostičke metode zavisio je od simptoma i znakova bolesti. U okviru laboratorijskih procedura određivan je LDH, ako je moguće S-100, a krvna slika i biohemijske analize rađene su po potrebi (181).

Vrednosti LDH, CRP i vitamina D u krvi su određene na početku istraživanja i nakon 6-12 meseci, a u te svrhe je svakom ispitaniku uziman uzorak venske krvi od 4,5 ml. Kod pacijenata kod kojih je potvrđen recidiv ili metastaze, određivanje vrednosti navedenih parametara obavljeno je u tom trenutku.

Nivo LDH je određen metodom Piruvat-laktat, a kao referentne, uzete su vrednosti od 230-460 U/L.

Vrednosti CRP-a su određene metodom imunoturbidimetrija, a referentnim su se smatrale vrednosti od 0-5mg/L.

Nivo 25(OH)D u serumu određen je uz pomoć ELFA (engl. *Enzyme Linked Fluorescent Assay*) metode. Vrednosti ispod 30 ng/ml (75 nmol/L) smatrale su se sniženim. S obzirom na očekivane sezonske varijacije nivoa vitamina D u krvi i geografsko područje u kome se Srbija nalazi

(kontinentalna klima), ispitanici nisu uključivani u studiju tokom jula i avgusta meseca, jer smo u tom periodu očekivali više vrednosti nivoa vitamina D u krvi, kao posledica povećanog izlaganja prirodnim UV zracima. Razlika vrednosti 25(OH)D od 8 ng/ml u dva merenja, označena je kao moguć metabolički problem, odnosno problem vezan za sintezu 25(OH)D.

### 3.7. Statistička analiza

Za statističku obradu dobijenih podataka korišćeni su metodi deskriptivne i analitičke statistike. Statistička analiza je izvršena uz pomoć softvera Statistički paket za društvene nauke verzija 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS Inc. Chicago, IL, USA), softvera JASP i AMOS verzije 18.0. Nivo verovatnoće od 0,05 se smatrao značajnim. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

#### 3.7.1. Analiza validnosti upitnika FACT-M

Unutrašnja konzistentnost srpske verzije upitnika FACT-M procenjena je Kronbahovim alfa koeficijentom i MekDonaldovim omega koeficijentom. Alfa koeficijent pokazuje korelaciju između stavki skale. Omega koeficijent odražava stvarnu procenu pouzdanosti u populaciji i izračunava se kao odnos varijanse zajedničkog faktora i ukupne varijanse. Vrednosti oba koeficijenta variraju od 0 do 1, a vrednosti iznad 0,7 smatraju se kao statistički odgovarajuće (188). Kronbahov koeficijent je određivan pomoću softvera SPSS, a MekDonaldov koeficijent izračunat je pomoću softvera JASP.

Da bismo ispitali konstrukcionu validnost upitnika FACT-M na srpskom jeziku identifikovanjem složenih međusobnih odnosa između iskaza skale, izvršili smo eksplorativnu faktorsku analizu (engl. *Exploratory factor analysis* - EFA) (u SPSS verziji 20.0) i konfirmatornu faktorsku analizu (engl. *Confirmatory factor analysis* - CFA) (koristeći AMOS softver verzije 18.0) (189).

Prva faza EFA je ekstrakcija faktora pomoću analize glavnih komponenti (engl. *Principal component analysis* – PCA) u kojoj se izračunavaju opterećenja faktora kako bi se ocenila najveća moguća varijansa, uz uzastopno određivanje faktora dok se ne iscrpe sve značajne varijanse. Varimax rotacija je izabrana za dobijanje ortogonalne aproksimacije faktorske strukture. Zapažanja smo zasnivali na vrednostima koeficijenata većih od 1,0, što je sugerisalo broj faktora u konstrukciji svake subskale FACT-M (188).

Kao kriterijum za određivanje broja faktora koristili smo Kajzerovo pravilo. Kajzerov kriterijum zasnovan je na izostavljanju svih komponenti sa svojstvenim vrednostima ispod 1,0, što je svojstvena vrednost jednaka informacijama koje se računaju u odnosu na prosek pojedinačnih stavki/iskaza i podrazumevana je u SPSS softverskom paketu. Preko svojstvenih vrednosti (engl. *eigenvalues*) određuje se i stepen varijacije u ukupnom uzorku koji zavisi od svakog faktora. Niska svojstvena vrednost pokazuje da faktor malo doprinosi objašnjenju varijanse pa može biti izostavljen, dok se faktor smatra značajnim ako je njegova svojstvena vrednost iznad 1,0 (190).

Opterećenja faktora ukazuju na koeficijente korelacije između stavki/iskaza skale i utvrđenih faktora. Indeks komunalnosti predstavlja varijansu stavke/iskaza skale koja je određena prema svim faktorima skale. Viši indeksi komunalnosti su bolji, dok indeks <0,4 ukazuje na stavke/iskaze koje treba ukloniti iz skale (190).

Da bismo istražili faktorsku strukturu srpske verzije FACT -M, odredili smo klastere faktora na osnovu invertovane matrice korelacije. Faktorska opterećenja su grupisana prema povezanim vrednostima, počevši od najviše do najniže vrednosti u svakom klasteru faktora. Grupisanjem faktorskih opterećenja dobijaju se domeni upitnika (189).

Da bismo proverili dobijenu konstrukciju upitnika FACT-M na srpskom jeziku sprovedi smo CFA. Procenili smo podobnost dobijenog modela pomoću  $\chi^2$  statistike ( $\chi^2 / df$ ), uporednog indeksa uklapanja (engl. *comparative fit index*– CFI), prilagođenog indeksa dobrog uklapanja (engl. *adjusted goodness of fit index*– AGFI) i osnovne kvadratne greške aproksimacije (engl. *root mean square error of approximation*– RMSEA). Vrednosti  $\chi^2 / df$  (CMIN/DF) ispod 5,0, RMSEA ispod 0,08 zajedno sa CFI i AGFI iznad 0,90 ukazuju na dobru podobnost modela (190).

Kriterijumska, tj. paralelna validnost upitnika FACT-M procenjena je korelacijom FACT-M skorova sa skorovima domena, kompozitnim i ukupnim skorovima upitnika SF-36 (Pearsonova parametarska korelacija sa koeficijentom  $r$ ), a takođe su procenjene i međusobne korelacije između skorova subskala kao i ukupnog FACT-M skora. Koeficijenti korelacije viši od 0,7 nakon ispitivanja povezanosti iskaza i odgovarajućeg faktora ukazuju na neželjenu zajedničku varijansu između faktora (189).

### 3.7.2. Deskriptivna statistika

Kontinuirane varijable su opisane preko njihovih minimalnih, maksimalnih i srednjih vrednosti sa standardnom devijacijom (SD). Oduzimanjem kontrolnog od inicijalnog skora na skalama SF-36 i FACT-M dobijena je razlika skora tokom vremena, koja je predstavljala još jednu kontinuiranu varijablu u bazi podataka. Varijabla „promena” kvaliteta života predstavlja binarnu vrednost gde je poboljšanje skora nakon praćenja označeno sa 1, a pogoršanje ili neizmenjen skor je označeno sa 0. Razlike u kontinuiranim varijablama su testirane pomoću Studentovog  $t$ -testa koji spada u statističke analitičke parametarske metode.

Kategorijske varijable su predstavljene kao proporcije (broj i procenat). Razlike u kategorijskim varijablama testirane su pomoću  $\chi^2$  testa,  $\chi^2$  testa po tipu linearno-linearne povezanosti i Fišerovog testa.

Dobijeni podaci su analizirani u odnosu na posmatrane ishode kvaliteta života, tj. inicijalne i kontrolne skorove korišćenih upitnika, kao i ishode bolesti (recidiv melanoma i razvoj udaljenih metastaza) nakon jedne godine praćenja. Normalnost raspodele dobijenih podataka je procenjena Kolmogorov-Smirnov-ljevim testom. Godine života ispitanika, njihov BMI, svi skorovi upitnika SF-36 i svi skorovi upitnika FACT-M, osim inicijalnog i kontrolnog skora skale MSS, bili su normalno distribuirani. S druge strane, nalazi laboratorijskih analiza i inicijalni i kontrolni BDI skorovi nisu odgovarali normalnoj raspodeli (191).

Povezanosti ispitivanih parametara u smislu karakteristika pacijenata i njihovih melanoma sa skorovima (ukupnim i po subskalama/domenima) upitnika SF-36, FACT-M i BDI, kao i samih ispitivanih parametara međusobno, testirane su Spearman-ovom korelacijom (koeficijent korelacije  $\rho$ , tj. rho).

### 3.7.3. Analiza prediktora kvaliteta života

Linearni regresioni modeli primenjeni su i za testiranje povezanosti između ispitivanih varijabli u smislu karakteristika pacijenata i njihovih melanoma sa skorovima upitnika SF-36 i FACT-M (linearna regresija s obzirom da je ishod tj. zavisna varijabla kontinuirani skor). Ishodi su bili skorovi kvaliteta života posebno na prvom, tj. inicijalnom i na drugom merenju (nakon perioda praćenja), kao i razlika skorova kvaliteta života između prvog i drugog merenja. Ova razlika je analizirana kao zavisna varijabla, da bi se utvrdili faktori povezani sa promenom kvaliteta života tokom vremena.

S obzirom na to da je kohorta ispitanika bila relativno mala (71 pacijent), sve posmatrane varijable smo podelili u četiri modela i to tako da ni u jednom modelu ne bude više od 8 varijabli zarad

adekvatne robusnosti modela. Varijable su i u ovom slučaju u modelima klasifikovane prema uobičajenom grupisanju varijabli koje je prethodno opisano u literaturi, a bazira se na logičkoj povezanosti varijabla. Dakle, skorovi upitnika o kvalitetu života pacijenata sa melanomom su analizirani upotrebom 4 regresiona modela.

Model 1 (socio-demografski model, tj. opšti podaci) obuhvatio je pol, starost, nivo obrazovanja, zaposlenje, partnerski status, BMI i PS skor, kao i komorbiditete obolelih od visokorizičnog melanoma.

Model 2 (algoritmi za stadiranje melanoma) obuhvatio je stadijum melanoma, Breslow i Clark skor i TNM klasifikaciju melanoma.

Model 3 (model laboratorijskih analiza, tj. parametara seruma) obuhvatio je vrednosti LDH, CRP i vitamina D, kao i godišnje doba kada je meren vitamin D.

Model 4 (karakteristike, tj. osobine melanoma) uključivao je tip/vrstu melanoma, lokalizaciju melanoma, prisustvo ulceracija, postojanje melanoma u tranzitu, broj mitoz, stanje limfnih nodusa, postojanje recidiva i metastaza.

### **3.7.4. Analiza prediktora recidiva i metastaza**

Logistički regresioni modeli su primenjeni za ispitivanje povezanosti između osnovnih varijabli i rizika za razvoj recidiva melanoma i udaljenih metastaza. Oba ishoda (zavisne varijable) su kategorisana kao binarna (recidiv primarnog mesta melanoma – da/ne; razvoj udaljenih metastaza – da/ne). S obzirom na to da je kohorta ispitanika bila relativno mala (81 osoba) sve posmatrane varijable smo podelili u 3 modela. Varijable u modelima su klasifikovane prema uobičajenom grupisanju varijabli koje je prethodno opisano u literaturi, a bazira se na logičkoj povezanosti varijabla. Dakle, svaki od 2 posmatrana ishoda je analiziran upotrebom 3 regresiona modela. Ni jedan model nije imao više od 8 varijabli da bi se održala robusnost modela. Po pravilu, u regresionim modelima odnos ispitanika i broja varijabli ne bi trebalo da bude veći od 10:1.

Model 1 (socio-demografski model) obuhvatio je pol, starost, nivo obrazovanja, BMI, ECOG PS i komorbiditete obolelih od visokorizičnog melanoma.

Model 2 (model karakteristika melanoma) je obuhvatio vrstu melanoma, stadijum melanoma, Breslow indeks, Clark skor, prisustvo satelitskih lezija i postojanje mitoz.

Kada je Model 2 testiran da bi se ispitali faktori povezani sa pojavom udaljenih metastaza melanoma, pokazano je da treba izostaviti „prisustvo satelitskih lezija“ zbog nedovoljne statističke moći modela. Stoga je varijabla „postojanje mitoz“ ostala u ovom Modelu 2. Dalje, pošto stadijum melanoma i TNM klasifikacija mere sličnu karakteristiku, postojala je velika verovatnoća kolinearnosti ovih varijabli. Zbog toga smo izostavili varijablu „stadijum melanoma“ da bismo uključili detaljnije informacije o obimu tumora na mestu melanoma i širenju u limfne čvorove (tj. varijable TNM-T i TNM-N).

Model 3 (model parametra seruma) obuhvatio je vrednosti LDH, CRP i vitamina D na početku praćenja, kao i sezonu kada je meren vitamin D.

Modeli 2 i 3 takođe su korigovani na pol ispitanika. Model 3 je dodatno korigovan na uzrast ispitanika, jer je uobičajeno da nivo vitamina D varira sa uzrastom.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Validacija upitnika FACT-M

Studijom preseka je obuhvaćeno ukupno 87 osoba sa melanomom kože. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika predstavljene su u tabelama 13 i 14. Ispitanici su pretežno bili muškog pola, u partnerskoj vezi, sa srednjoškolskim nivoom obrazovanja i zaposleni. Prosečna starost je bila 57,8 +/- 13,1 godina života. Većina ispitanika je bila u stadijumu IIIC bolesti, a samo 4,6% njih je imalo metastatsku bolest. Svi ispitanici su hirurški lečeni, dok je kod 5,7% primenjena i sistemska terapija.

Tabela 13. Demografske karakteristike ispitanika

Variable	Broj (%)
<b>Pol</b>	
Muški	52 (59,8)
Ženski	35 (40,2)
<b>Godine života *</b>	57,8±13,1
<b>Status partnerske veze</b>	
Samci	10 (11,5)
U braku	59 (67,8)
Udovac/udovica	8 (9,2)
Razvedeni	9 (10,3)
Vanbračna zajednica	1 (1,1)
<b>Nivo obrazovanja</b>	
Bez škole	2 (2,3)
Osnovni (do 8 godina)	11 (12,6)
Srednjoškolski (< 12 godina)	57 (65,5)
Visoki i viši (≥12 godina)	17 (19,5)
<b>Zanimanje</b>	
Nezaposlen	8 (9,2)
Poljoprivrednik	5 (5,7)
Domaćica	5 (5,7)
Zaposlen	45 (51,6)
Penzioner	24 (27,6)

Legenda: \* srednja vrednost i standardna devijacija.

Tabela 14. Kliničke karakteristike ispitanika

<b>Variable</b>	<b>Broj (%)</b>
<b>Stadijum melanoma</b>	
IIC	31 (35,6)
IIIA	13 (14,9)
IIIB	12 (13,8)
IIIC	25 (28,7)
IV	6 (6,9)
<b>Metastatska bolest</b>	
Ne	83 (95,4)
Da	4 (4,6)
<b>Inicijalni hirurški tretman</b>	
Da	87 (100,0)
Ne	0 (0,0)
<b>Radioterapija</b>	
Da	0 (0,0)
Ne	87 (100,0)
<b>Sistemska terapija (imunoterapija, hemoterapija, itd)</b>	
Da	5 (5,7)
Ne	82 (94,3)

#### 4.1.1. Interna konzistentnost

Srednja vrednost, opseg i standardna devijacija za skorove na svih 6 podskala prikazani su u tabeli 15. Zabeleženo je da su odgovori na sva pitanja pod oznakom Hep3 („Imao sam groznicu“) koji pripada MS skali bili 0 (tj. nijedan ispitanik nije prijavio da je imao groznicu). Međutim, budući da je odgovore na pitanje Hep3 potrebno transformisati prema smernicama za bodovanje pre izračunavanja skora MS skale, vrednost 4 dodeljena je svim vrednostima koje su bile 0. Prema tome, MS skor je mogao biti izračunat sa svim pitanjima uključujući transformisani Hep 3. Ipak, pošto nije primećena varijabilnost za odgovore na ovo pitanje, nije bilo moguće sprovesti analizu unutrašnje konzistencije i konstrukcijske validnosti subskale kada je pitanje Hep3 bilo deo MS skale. Zbog toga je ova stavka uklonjena i MS subskala je tretirana kao da ima 15 pitanja umesto 16 u daljoj analizi. Tabela 15 takođe prikazuje koeficijente alfa i omega za četiri subskale, kao i skorove za FACT-G, MS i MSS. Kronbahovi alfa koeficijenti bili su adekvatni za ceo FACT-M, ali niži od uobičajenog za EWB i MS domene. Međutim, MekDonaldovi omega koeficijenti bili su adekvatni za sve subskale.



Tabela 15. Deskriptivni statistički parametri i pouzdanost FACT-M upitnika

Subskale	Aritmetička sredina (opseg)	Standardna devijacija	Kronbahov koeficijent alfa	MekDonaldov koeficijent Omega
PWB (7 pitanja/iskaza)	24,5 (12-28)	3,6	0,818	0,815
SWB (7 pitanja/iskaza)	22,9 (12-29)	4,0	0,792	0,811
EWB (6 pitanja/iskaza)	19,1 (10-24)	4,4	0,566	0,776
FWB (7 pitanja/iskaza)	20,4 (10-28)	4,6	0,832	0,822
FACT-G total	86,9 (53-106)	11,6	0,876	0,896
MS (16 pitanja/iskaza)	56,9 (37-64)	5,3	0,676	0,748
FACT-M total	143,8 (101-170)	15,9	0,912	0,904
MSS (8 pitanja/iskaza)	28,3 (12-32)	3,6	0,790	0,851

Legenda: PWB – fizičko blagostanje; SWB – društveno/porodično blagostanje; EWB – emocionalno blagostanje; FWB – funkcionalno blagostanje; MS – skala simptoma melanoma; MSS – skala hirurgije melanoma.

#### 4.1.2. Konstrukciona validnost – eksplorativna i konfirmatorna faktorska analiza

Rezultati EFA prikazani su u tabelama 16 i 17, dok su rezultati CFA predstavljeni u tabeli 19, kao i na grafikonima 1 i 2 (standardizovani koeficijenti CFA).

Nakon sprovođenja CFA za originalna četiri domena FACT-G, dobijen je model koji je prihvatljiv za našu populaciju. Ipak, ovaj model je posedovao neke parametre koji nisu bili u potpunosti adekvatni. PWB je pokazao visoku kovarijansu sa FWB i EWB. Štaviše, kada smo razmatrali MSS i MS kao skale sa jednim domenom, primetili smo da su indeksi podobnosti donekle neadekvatni. Zbog toga smo uradili EFA za originalnu strukturu FACT-M (4 domena za FACT-G, 1 domen za MS i 1 domen za MSS). Primetili smo da je četvorofaktorski FACT-G objasnio 54,4% varijanse, jednofaktorski MS objasnio 24,8% varijanse, a da je jednofaktorski MSS objasnio 49,7% varijanse. Ove vrednosti varijanse su smatrane niskim.

Zbog toga smo uradili EFA gde su faktori ekstrahovani na osnovu opterećenja faktora . Utvrđeno je da je FACT-G u našoj populaciji imao sedam, umesto četiri domena (tabela 16). Ukupna varijansa koja je objašnjena za sedam domena , iznosila je 69%. Većina pitanja iz originalna četiri domena ostala je unutar istih domena. Pitanje GP2 („Imam mučninu“) premešteno je iz domena Fizičkog u Funkcionalno blagostanje, a pitanje GP7 („Zadovoljan sam svojim seksualnim životom“) iz domena Fizičkog u Emocionalno blagostanje. Međutim, posmatrani indeksi komunalnosti pokazali su da su pitanja koja su imala indekse  $< 0,4$  bila baš ona koja su promenila pripadnost originalnm domenima.

Tabela 16. Koeficijenti korelacije FACT-G pitanja i faktora dobijenih nakon Varimaks rotacije u EFA

Pitanja / iskazi	Opterećenje faktora							Indeks komunalnosti
	Originalni domeni skale				Novi domeni u srpskoj verziji FACT-G skale			
	PWB	SWB	EWB	FWB	Podrška prijatelja	Prihvatanje bolesti	Strah od smrti	
GP1_T	0,52	0,05	0,28	0,47	-0,16	0,02	-0,08	0,52
GP2_T	0,17	0,31	0,22	0,52	-0,28	-0,01	0,17	0,34
GP3_T	0,76	-0,01	0,06	0,12	0,05	-0,02	0,25	0,57
GP4_T	0,56	0,09	0,27	0,20	0,46	0,06	0,08	0,49
GP5_T	0,78	0,20	0,04	0,11	0,07	0,25	0,11	0,47
GP6_T	0,60	0,20	0,13	0,52	0,04	0,01	0,06	0,65
GP7_T	0,19	0,12	0,68	0,21	0,19	-0,31	-0,10	0,25
GS1	0,07	0,25	0,06	0,12	0,80	0,11	0,01	0,44
GS2	0,12	0,80	-0,05	0,09	0,31	0,07	-0,06	0,71
GS3	0,02	0,36	-0,11	0,15	0,76	0,03	0,04	0,58
GS4	0,13	0,82	0,01	0,07	0,13	0,15	0,22	0,70
GS5	0,02	0,70	-0,03	0,12	0,26	-0,16	0,39	0,69
GS6	0,08	0,79	0,24	0,29	0,04	0,15	-0,13	0,67
GS7	-0,02	-0,14	0,50	-0,36	0,02	-0,06	0,16	0,36
GE1_T	-0,01	0,05	0,67	0,14	-0,04	0,41	0,07	0,63
GE2	0,22	-0,04	0,54	0,05	0,04	0,48	-0,27	0,47
GE3_T	0,22	0,18	0,62	0,17	0,01	0,09	0,34	0,60
GE4_T	0,13	0,08	0,11	0,06	0,13	0,01	0,78	0,46
GE5_T	0,31	0,12	0,25	0,08	-0,18	0,15	0,59	0,47
GE6_T	0,14	-0,05	0,68	-0,05	-0,15	0,18	0,39	0,68
GF1	0,27	-0,07	-0,01	0,64	0,33	-0,06	0,19	0,55
GF2	0,21	0,03	-0,05	0,76	0,28	-0,08	0,02	0,64
GF3	0,23	0,22	-0,08	0,69	0,17	0,32	-0,05	0,71
GF4	0,09	0,09	0,06	0,02	0,02	0,79	0,02	0,31
GF5	0,05	0,11	0,18	0,40	0,22	0,54	0,28	0,44
GF6	0,12	0,20	0,06	0,65	0,15	0,44	0,13	0,65
GF7	-0,11	0,28	0,42	0,64	-0,13	0,10	-0,01	0,51

Legenda: PWB – fizičko blagostanje; SWB – društveno/porodično blagostanje; EWB – emocionalno blagostanje; FWB – funkcionalno blagostanje; Zatamnjene vrednosti pripadaju posmatranom domenu; Pitanja označena sa „\_T“ označavaju da su direktne vrednosti odgovora transformisane (tj. obrnute).

Primetili smo da su novoformirani domeni u subskali FACT-G imali po dve stavke i da se tri nova domena mogu logično objasniti. Novi domen „Podrška prijatelja“, sastojao se od pitanja GS1 („Blizak sam sa mojim prijateljima“) i GS3 („Dobijam podršku od svojih prijatelja“), koja su prvobitno pripadala domenu Društvenog blagostanja. Novi domen „Prihvatanje bolesti“, sastojao se od pitanja GF4 („Prihvatio sam svoju bolest“) i GF5 („Dobro spavam“), koja su prvobitno pripadala domenu Funkcionalnog blagostanja. Konačno, novi domen „Strah od smrti“, sastojao se od pitanja GE4 („Osećam se nervozno“) i GE5 („Brine me smrt“), koja su prvobitno pripadala domenu Emocionalnog blagostanja.

Tabela 17. Koeficijenti korelacije pitanja subskala MS i MSS i faktora dobijenih nakon Varimaks rotacije u EFA

Pitanja iz skale melanoma (MS)	Dobijeni domeni				Indeks komunalnosti
	Bol	Problemi sa kožom	Metastaze u abdomenu	Drugi problem	
M1_T	0,75	-0,17	-0,02	0,17	0,10
M2_T	0,32	0,69	0,10	-0,08	0,06
M3_T	-0,10	0,82	-0,08	0,14	0,12
B1_T	0,25	-0,07	0,28	0,63	0,40
IUT4_T	0,18	0,06	-0,06	0,78	0,59
An10_T	0,71	0,24	-0,04	0,02	0,10
C1_T	-0,03	0,10	0,78	0,11	0,02
C6	0,18	0,01	0,70	-0,06	0,01
M5_T	0,42	0,01	0,20	0,57	0,43
M6_T	-0,17	-0,08	0,70	-0,07	0,01
ITU3_T	-0,02	-0,02	-0,18	0,71	0,38
MS8_T	-0,06	0,18	-0,03	0,56	0,29
M8_T	-0,21	0,51	0,08	0,52	0,33
M9_T	0,01	-0,03	-0,01	0,55	0,23
HI7_T	0,23	0,37	-0,01	0,66	0,61
Pitanja iz skale hirurgije melanoma	Dobijeni domeni		Indeks komunalnosti		
	Simptomi da	Simptomi ne			
M10_T	0,42	0,66	0,51		
M11_T	0,52	0,73	0,70		
M12_T	0,52	0,59	0,57		
M13_T	0,71	0,16	0,46		
M14_T	0,85	0,29	0,77		
M15_T	0,82	0,07	0,52		
M16_T	0,67	0,07	0,36		
M17	-0,21	0,72	0,04		

Subskala MS, koja je originalno imala jednofaktorsku strukturu, na EFA je pokazala četiri domena sačinjena od 15 pitanja grupisanih prema Bolu (pitanje M1), Problemima sa kožom (pitanja M2, M3), Metastazama u abdomenu / stomaku (pitanja C1, C6, M6) i Drugim problemima (sva ostala pitanja/iskazi). Ukupna varijansa koja je objašnjena za četiri domena iznosila je 56,3%. Indeksi komunalnosti su bili generalno niski za većinu stavki (tabela 17).

Subskala MSS, koja je originalno imala jednofaktorsku strukturu, pokazala je dva domena na EFA. Pitanja su distribuirana između domena u skladu sa postojanjem Simptoma (simptomi da i simptomi ne). Indeksi komunalnosti bili su niski za pitanja M16 i M17. Ukupna objašnjena varijansa iznosila je 64,1% (tabela 17).

Još jednom je sprovedena CFA za novoformiranu sedmofaktorsku FACT-G, četvorofaktorsku MS i dvofaktorsku MSS subskalau. Ova CFA otkrila je da u srpskoj populaciji model koji odgovara sedmofaktorskom FACT-G takođe nije bio idealan, slično prvobitnoj strukturi, ali da je ipak bio nešto bolji u pogledu njegovih parametara za procenu. Što se tiče MS skale, da bi se izvršio CFA dva simptoma, tj. pitanja/iskaza (povišena temperatura i grčevi u stomaku) morali su biti izostavljeni zbog

nedostatka varijabilnosti, tj. varijacija u odgovorima ispitanika. Nakon toga, CFA je dokazala da je model MS sa četiri domena odgovarao našoj populaciji. I na kraju, CFA je takođe dokazala da model MSS subskale sa dva domena odgovara našoj populaciji (tabela 18).

Table 18. Rezultati potvrđne faktorske analize upitnika FACT-M prema domenima i subskalama

CFA indeksi podobnosti	Model FACT-G originalna 4 faktora	Model FACT-G novih 7 faktora	Model MS sa nova 4 faktora	Model MSS sa nova 2 faktora
P	0,001	0,001	0,102	0,125
CMIN/DF	10,665	10,659	10,217	10,378
GFI	0,695	0,716	0,869	0,929
AGFI	0,634	0,864	0,809	0,865
NFI	0,597	0,816	0,705	0,920
CFI	0,779	0,791	0,924	0,976
PCFI	0,700	0,779	0,731	0,662
RMSEA	0,091	0,091	0,052	0,069

Legenda: p – nivo značajnosti; CMIN/DF – minimalno odstupanje podeljeno sa stepenom slobode; GFI – indeks podesnosti modela; AGFI – indeks korigovane podesnosti modela; NFI – normirani indeks podesnosti; CFI – indeks komparativnepodesnosti; PCFI – indeks parsimonije za komparativnepodesnosti; RMSEA – kvadratni koren prosečne kvadrirane greške aproksimacije

#### 4.1.3. Diskriminantna/paralelna validnost

Upitnik FACT -M na srpskom jeziku bio je u korelaciji sa skoro svim skorovima skala . Korelacija nije primećena između MSS sa SWB (p < 0,05) kao i EWB (p > 0,05) (tabela 19). Pored toga, domeni FACT-M bili su u korelaciji sa domenima, kompozitnim skorovima i ukupnim skorom upitnika SF-36 (tabela 20). SWB je značajno korelirao (p < 0,05) sa fizičkim funkcionisanjem, onesposobljenošću usled fizičkog funkcionisanja, socijalnim funkcionisanjem, bolom i kompozitnim fizičkim i mentalnim skorovima upitnika SF-36. EWB domen je bio u korelaciji (p < 0,01) sa svim SF-36 domenima, osim sa fizičkim funkcionisanjem (p > 0,05). Konačno, MSS nije bio u korelaciji (p > 0,05) sa onesposobljenošću usled mentalnog funkcionisanja, mentalnog i opšteg zdravlja iz upitnika SF-36.

Tabela 19. Korelacije između subskala FACT-M

Subskale	PWB	SWB	EWB	FWB	MS	MSS
PWB	1,00					
SWB	0,303**	1,00				
EWB	0,546**	0,329**	1,00			
FWB	0,524**	0,456**	0,429**	1,00		
MS	0,677**	0,348**	0,571**	0,574**	1,00	
MSS	0,471**	0,236*	0,115	0,320**	0,417**	1,00

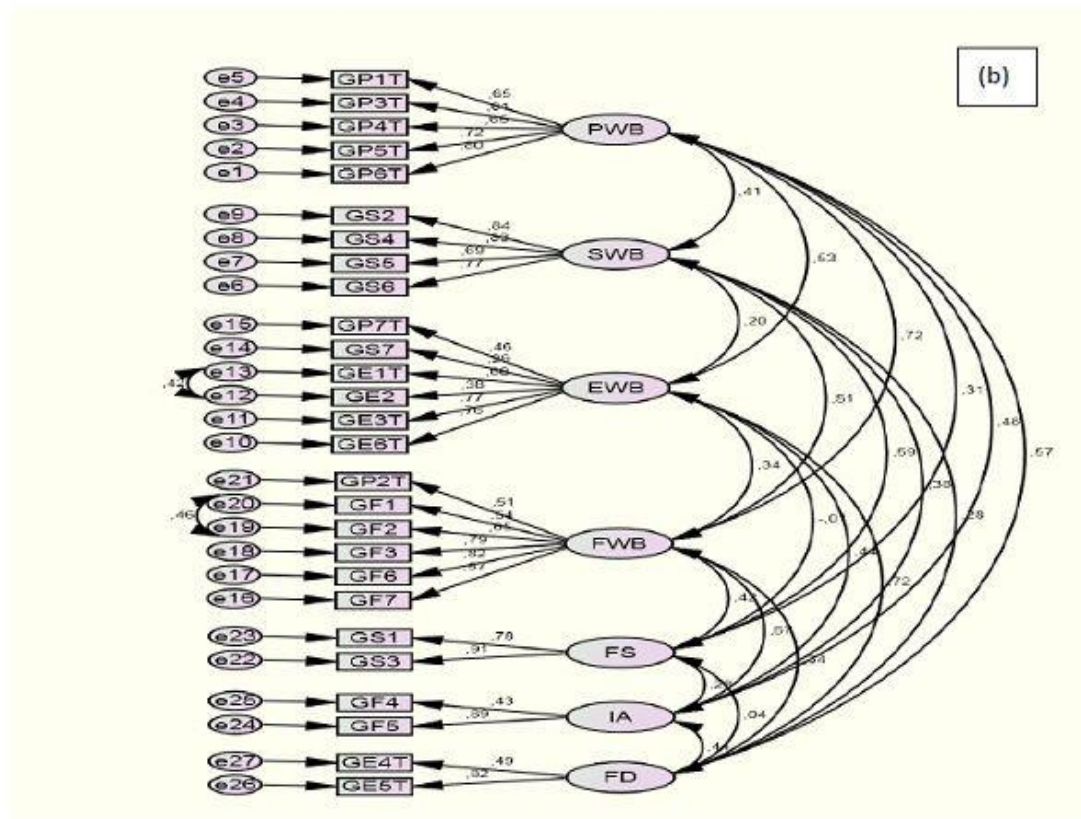
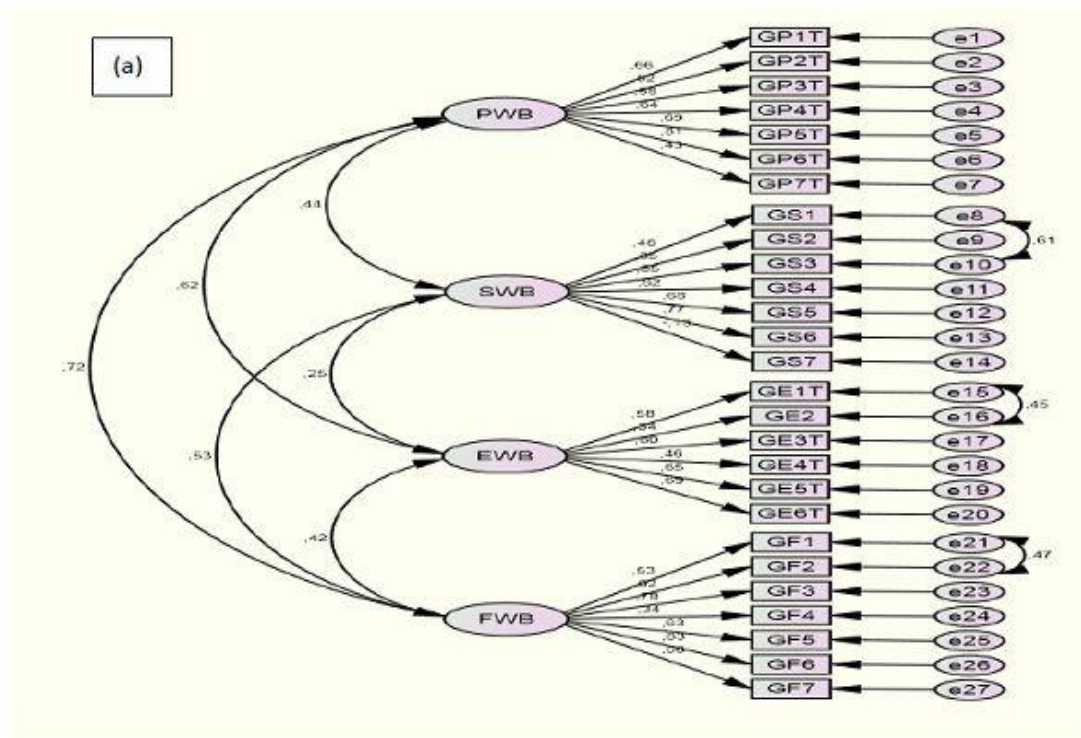
Legenda: \*p<0,05; \*\*p<0,01; PWB – fizičko blagostanje; SWB – društveno/porodično blagostanje; EWB – emocionalno blagostanje; FWB – funkcionalno blagostanje; MS – Skala simptoma melanoma; MSS – skala hirurgije melanoma.

Tabela 20. Korelacije domena FACT-M sa skorovima upitnika SF-36

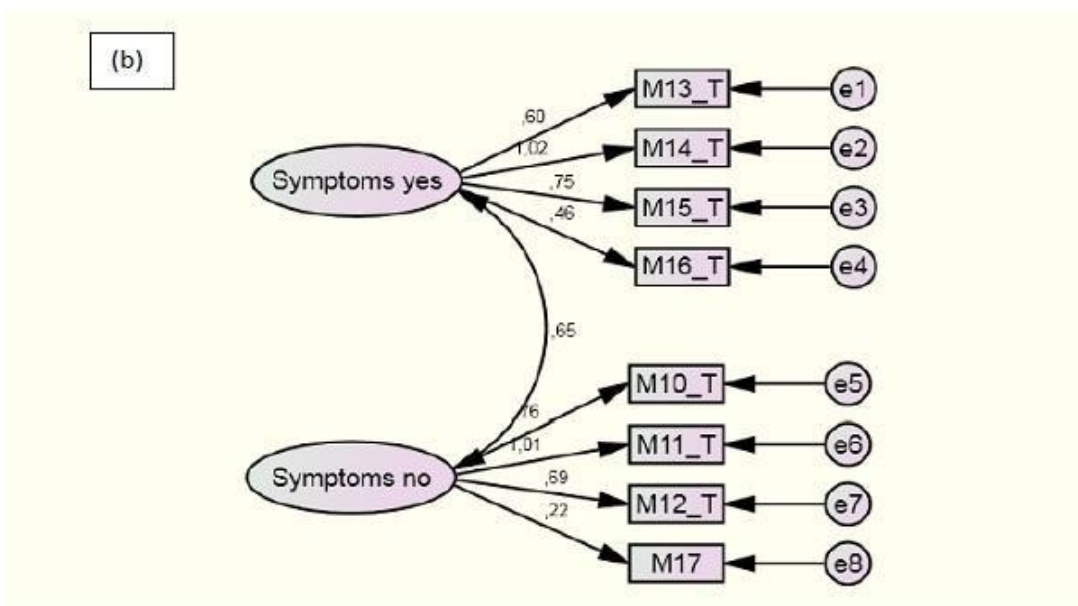
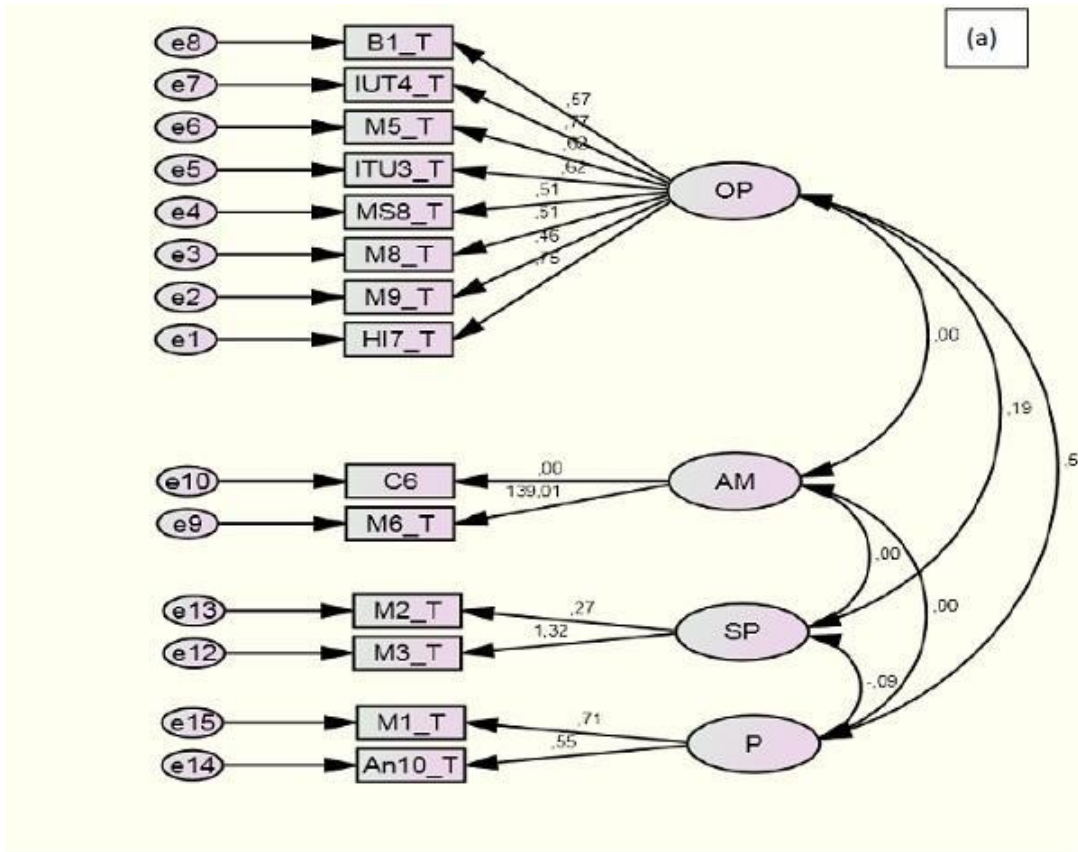
Sub-Skale	PF	RP	RE	VT	MH	SF	P	GH	PHC	MHC	TQL
<b>PWB</b>	0,544 **	0,564 **	0,521 **	0,622 **	0,508 **	0,590 **	0,549 **	0,409 **	0,634 **	0,674 **	0,694 **
<b>SWB</b>	0,295 **	0,282 *	0,218	0,327 **	0,205	0,225 *	0,250 *	0,151	0,303 **	0,282 *	0,296 **
<b>EWB</b>	0,179	0,325 **	0,359 **	0,324 **	0,514 **	0,398 **	0,317 **	0,307 **	0,334 **	0,451 **	0,405 **
<b>FWB</b>	0,591 **	0,497 **	0,512 **	0,610 **	0,399 **	0,515 **	0,414 **	0,553 **	0,606 **	0,627 **	0,637 **
<b>MS</b>	0,468 **	0,437 **	0,475 **	0,512 **	0,451 **	0,501 **	0,514 **	0,593 **	0,582 **	0,586 **	0,613 **
<b>MSS</b>	0,385 **	0,370 **	0,204	0,311 **	0,160	0,287 **	0,354 **	0,191	0,412 **	0,284 *	0,376 **
<b>FAC T-M</b>	0,541 **	0,539 **	0,508 **	0,596 **	0,484 **	0,558 **	0,505 *	0,534 **	0,631 **	0,643 **	0,667 **

Legenda: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; PWB – fizičko blagostanje; SWB – društveno/porodično blagostanje; EWB – emocionalno blagostanje; FWB – funkcionalno blagostanje; MS – Skala simptoma melanoma; MSS – skala hirurģije melanoma; PF – Fizičko funkcionisanje; RP – Onesposobljenost usled fizičkog funkcionisanja; RE – Onesposobljenost usled mentalnog funkcionisanja; VT – Vitalnost; MH – Mentalno zdravlje; SF – Društveno funkcionisanje; P – Bol; GH – Opšte zdravlje; PHC – Fizički kompozitni skor; MHC – Mentalni kompozitni skor

Grafikon 2. Potvrдна faktorska analiza za FACT-M modele sa originalnim (a) 4 i (b) novim 7 faktora



Grafikon 3. Potvrдна faktorska analiza za modele skala (a) simptoma (MS) i (b) hirurgije melanoma (MSS)



## 4.2. Procena kvaliteta života

### 4.2.1. Demografske karakteristike ispitanika

U longitudinalno istraživanje je uključen 81 ispitanik sa visokorizičnim melanomom kože prema 7. AJCC TNM klasifikaciji (33). Nakon perioda praćenja, procena kvaliteta života je učinjena kod 71 ispitanika. Preostalih deset ispitanika nisu popunili upitnike nakon perioda praćenja.

Ispitanici su imali 23 do 79 godina, a u proseku 56,72 +/- 13,74 godina. Njihov BMI se kretao od 18,37 do 38,65 (srednja vrednost +/- SD = 25,88 +/- 4,23). U našem uzorku bilo je znatno više muškaraca nego žena. Većina ispitanika imala je srednjoškolski nivo obrazovanja, pri čemu je bio sličan broj zaposlenih i nezaposlenih. Znatno manje osoba je imalo neke komorbidite, dok je 85,9% njih imalo ECOG PS 0 (tabela 21).

Najveća proporcija ispitanika (60,6%) je imala melanom kože nivoa invazije III, dok je najmanja proporcija (2,8%) imala melanom kože nivoa invazije I prema klasifikaciji po Clark-u (grafikon 4). Melanom kože ispitivanih pacijenata uglavnom je bio u stadijumima IIC i IIIC (38% i 31%, redom), dok su drugi stadijumi bili znatno ređi. Srednja vrednost +/- SD debljine melanoma po Breslow-u bila je 6,13 +/- 2,92 (raspon od 1 do 15), a prema TNM klasifikaciji 80,3% tumora bilo je u kategoriji T4a i T4b, dok je tanak melanom (debljina po Breslow-u do 1 mm) potvrđen kod samo jednog ispitanika (tabela 22).

Tabela 21. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	P
Pol	Muški	46	64,8	6,211	0,013
	Ženski	25	35,2		
Partnerski odnos / veza	Ne	20	28,2	13,535	0,001
	Da	51	71,8		
Nivo obrazovanja	Bez škole	3	4,2	75,197	0,001
	Osnovni	8	11,3		
	Srednjoškolski	49	69,0		
	Viši i visoki	11	15,5		
Zaposlenje	Ne	33	46,5	0,352	0,553
	Da	38	53,5		
Komorbiditeti	Ne	47	66,2	7,451	0,006
	Da	24	33,8		
ECOG PS skor	0	61	85,9	89,099	0,001
	1	8	11,3		
	2	2	2,8		

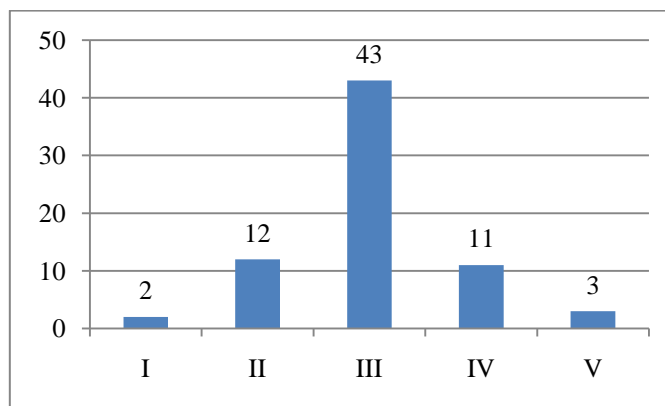
Legenda: ECOG PS- funkcionalni performans status.



Tabela 22. Učestalost ispitivanih melanoma u odnosu na algoritme za njihovo stadiranje i klasifikaciju

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	P
AJCC stadijum	IIC	27	38,0	10,972	0,012
	IIIA	11	15,5		
	IIIB	11	15,5		
	IIIC	22	31,0		
TNM-T	T1a	1	1,4	149,648	0,001
	T2a	3	4,2		
	T3a	4	5,6		
	T3b	6	8,5		
	T4a	7	9,9		
	T4b	50	70,4		
TNM-N	N0	26	36,6	58,014	0,001
	N1a	15	21,1		
	N1b	6	8,5		
	N2a	1	1,4		
	N2b	11	15,5		
	N3a	2	2,8		
	N3b	9	12,7		
	N3c	1	1,4		

Legenda: AJCC – American Joint Committee on Cancer; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji ; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji.



Grafikon 4. Nivo invazije po Clark-u

Kod naših ispitanika je najčešće dijagnostikovani nodularni melanom. Primarni melanom kože je najčešće bio lokalizovan na trupu, potom na gornjim ekstremitetima, dok je isti procenat melanoma bio na gornjim ekstremitetima i na glavi i vratu (11,3%). Znatno više melanoma je imalo ulceraciju, a samo je jedan ispitanik imao in transit metastaze pri dijagnozi. Nakon histološkog pregleda, u 90,1% detektovane su mitoze u ćelijama ispitivanih melanoma (tabela 24). Kod 63,4% ispitanika detektovane su metastaze u regionalniom limfnim čvorovima nakon SLNB, pri čemu je nešto više njih imalo

makrometastaze. Tokom perioda praćenja udaljene metastaze su potvrđene kod 25,4 % ispitanika, dok je kod 8,5% ispitanika potvrđen recidiv bolesti (tabela 23).

Tabela 23. Karakteristike melanoma

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	P
Tip melanoma	Površni	20	28,2	47,521	0,001
	Nodularni	49	69,0		
	Akralni	2	2,8		
Lokalizacija melanoma	Glava i vrat	8	11,3	36,324	0,001
	Trup	39	54,9		
	Gornji ekstermiteti	8	11,3		
	Donji ekstremiteti	16	22,5		
Ulceracija	Ne	14	19,7	26,042	0,001
	Da	57	80,3		
In transit melanoma	Ne	70	98,6	67,056	0,001
	Da	1	1,4		
Mitoze	Ne	7	9,9	45,761	0,001
	Da	64	90,1		
Limfni čvorovi	Nisu zahvaćeni	26	36,6	0,873	0,646
	Mikrometastaze	20	28,2		
	Makrometastaze	25	35,2		
Recidiv	Ne	65	91,5	49,028	0,001
	Da	6	8,5		
Metastaze	Ne	53	74,6	17,254	0,001
	Da	18	25,4		

I na inicijalnom i na kontrolnom testiranju ispitanici su uglavnom imali vrednosti LDH i CRP u okviru referentnih vrednosti, dok su vrednosti vitamina D u serumu u više od polovine njih i na inicijalnom i na kontrolnom merenju bile do 30 ng/ml. Takođe, kod 64,8% ispitanika nije registrovan metabolički problem vezan za vitamin D. U našoj studiji nije bilo značajnih razlika u sezoni merenja vitamina D, kako tokom inicijalnih, tako i tokom kontrolnih testiranja (tabela 24).

Na osnovu primene upitnika SF-36 može se primetiti da kvalitet života povezan sa zdravljem osoba sa melanomom kože nije bio dobar ni tokom inicijalnog ni tokom kontrolnog testiranja. Štaviše, nije bilo značajnih razlika između inicijalnog i kontrolnog PHC ( $t = 1,360$ ;  $p = 0,176$ ), MHC ( $t = 0,750$ ;  $p = 0,456$ ) i TQL ( $t = 1,118$ ;  $p = 0,267$ ). Ukupni kvalitet života povezan sa zdravljem (TQL) ispitanika vremenom se pogoršao u 54,9%, a poboljšao u 45,1% slučajeva ( $\chi^2 = 0,690$ ;  $p = 0,406$ ) (tabela 25).

Tabela 24. Laboratorijske analize ispitanika

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	P
LDH inicijalni	U referentnim vrednostima	65	91,5	49,028	0,001
	Povišen	6	8,5		
LDH kontrolni	U referentnim vrednostima	56	78,9	23,676	0,001
	Povišen	15	21,1		
CRP inicijalni	U referentnim vrednostima	56	78,9	23,676	0,001
	Povišen	15	21,1		
CRP kontrolni	U referentnim vrednostima	53	74,6	17,254	0,001
	Povišen	18	25,4		
Vitamin D inicijalni	< 10	8	11,3	58,338	0,001
	10-30	54	76,1		
	> 30-80	9	12,7		
Sezona merenja inicijalnog vitamina D	Leto	43	60,6	3,169	0,075
	Zima	28	39,4		
Vitamin D kontrolni	< 10	11	15,5	47,437	0,001
	10-30	51	71,8		
	> 30-80	9	12,7		
Sezona merenja kontrolnog vitamina D	Leto	40	56,3	1,141	0,285
	Zima	31	43,7		
Vitamin D metabolički problem	Ne	46	64,8	6,211	0,013
	Da	25	35,2		

Legenda: LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein

Kada smo analizirali FACT-M, slično se pokazalo da je kvalitet života naših ispitanika iznad proseka, ali ne i optimalan. Iznosio je oko 70% od maksimuma, kako tokom inicijalnog, tako i tokom kontrolnog merenja. Takođe, nije bilo značajnih razlika između inicijalnog i kontrolnog FACT-G ( $t = 0,403$ ;  $p = 0,688$ ), MSS ( $t = 0,727$ ;  $p = 0,470$ ) i FACT-M ( $t = 0,857$ ;  $p = 0,394$ ) skora. FACT-M skor se pogoršao tokom vremena u 42,3%, a poboljšao u 57,7% slučajeva ( $\chi^2 = 1,704$ ;  $p = 0,192$ ) (tabela 25).

Tokom inicijalnog merenja 12,7% ispitanika imalo je znake i simptome depresivnosti prema BDI ( $BDI > 11$ ), dok je na kontrolnom merenju znake i simptome depresivnosti imalo njih 26,8%. Razlika srednjeg BDI skora između početnog i kontrolnog merenja bila je u proseku 1,86 +/- 6,93 (opseg od 0 do 21) (tabela 25).

Tabela 25. BDI, SF-36 i FACT-M skorovi

Skorovi	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
<b>SF-36</b>				
PHC inicijalni	25,00	100,00	66,87	22,03
MHC inicijalni	19,75	100,00	71,94	20,45
TQL inicijalni	29,25	98,88	69,41	20,13
PHC kontrolni	17,50	100,00	62,91	23,11
MHC kontrolni	22,75	100,00	69,91	21,91
TQL kontrolni	21,75	97,50	66,42	21,76
TQL razlika	0,13	72,88	15,94	16,03
<b>BDI</b>				
BDI inicijalni	0,00	18,00	5,22	4,86
BDI kontrolni	0,00	21,00	7,08	7,56
<b>FACT-M</b>				
FACT-MSS inicijalni	12,00	32,00	28,19	3,69
FACT-G inicijalni	53,00	106,00	86,84	11,93
FACT-M inicijalni	101,00	170,00	144,32	14,85
FACT-MSS kontrolni	12,00	32,00	28,56	3,81
FACT-G kontrolni	45,00	108,00	85,92	15,29
FACT-M kontrolni	91,00	171,00	142,45	20,37
FACT-M razlika	1,00	66,00	13,33	12,73

Legenda: SF-36 – opšti upitnik kratke forme 36; PHC – skor komponente fizičko zdravlje; MHC – skor komponente mentalno zdravlje; TQL – ukupan skor opšteg upitnika kratke forme 36; BDI – Bekova skala depresivnosti; FMSS – FACT melanom specifični skor; FACT-G – opšti FACT-G skor; FACT-M – ukupni skor FACT-M upitnika.

#### 4.2.2. Korelacije ispitivanih parametara i kvaliteta života

Uzrast ispitanika, kao i inicijalni i kontrolni skorovi BDI su negativno korelirali sa inicijalnim, ali i sa kontrolnim skorovima PHC, MHC i TQL, ali ne i sa razlikom TQL između ova dva perioda merenja. Početni PHC i TQL skorovi negativno su korelirali sa ECOG PS skorom, postojanjem komorbiditeta, serumskim nivoom vitamina D i sa njegovom sezonom merenja i postojanjem metabličkog problema vezanog za vitamin D. Sa druge strane, inicijalni MHC skor bio je negativno koreliran samo sa nivoom vitamina D u serumu i sa njegovom sezonom merenja. PHC i TQL skorovi na kontrolnom merenju pozitivno su korelirali sa statusom zaposlenosti ispitanika i sa nivoom vitamina D u serumu, dok su negativno korelirali sa ECOG PS skorom, debljinom melanoma po Breslow-u, postojanjem komorbiditeta, prisustvom metastaza, inicijalnim nivoom LDH u serumu i sa nivoom CRP na kontrolnom merenju. MHC je na kontrolnom merenju pozitivno korelirao sa statusom zaposlenosti ispitanika, lokalizacijom melanoma i nivoom vitamina D u serumu, dok je negativno korelirao sa skorovima Breslow i TNM-T, postojanjem komorbiditeta, mitozama, prisustvom metastaza i sa kontrolnim serumskim nivoom CRP (tabela 26).

Tabela 26. Korelacije ispitivanih parametara sa skorovima upitnika SF-36

Parametri		PHC inicijalni	MHC inicijalni	TQL inicijalni	PHC kontrolni	MHC kontrolni	TQL kontrolni
Godine života	Rho	<b>-0,364</b>	<b>-0,243</b>	<b>-0,304</b>	<b>-0,352</b>	<b>-0,264</b>	<b>-0,336</b>
	P	<b>0,002</b>	<b>0,041</b>	<b>0,010</b>	<b>0,003</b>	<b>0,026</b>	<b>0,004</b>
Pol	Rho	0,050	0,109	0,084	-0,148	-0,022	-0,113
	P	0,677	0,367	0,485	0,220	0,858	0,348
BMI	Rho	-0,024	-0,031	-0,030	-0,008	-0,057	-0,036
	P	0,846	0,801	0,807	0,947	0,635	0,766
Partnerski odnos/veza	Rho	-0,002	-0,021	0,002	-0,110	-0,070	-0,105
	P	0,985	0,864	0,985	0,361	0,560	0,385
Nivo obrazovanja	Rho	0,207	-0,055	0,092	0,177	0,083	0,139
	P	0,084	0,650	0,447	0,139	0,493	0,249
Zaposlenje	Rho	0,227	0,196	0,212	<b>0,310</b>	<b>0,309</b>	<b>0,318</b>
	P	0,056	0,101	0,076	<b>0,008</b>	<b>0,009</b>	<b>0,007</b>
Komorbiditeti	Rho	<b>-0,333</b>	-0,211	<b>-0,275</b>	<b>-0,250</b>	<b>-0,235</b>	<b>-0,254</b>
	p	<b>0,005</b>	0,077	<b>0,020</b>	<b>0,036</b>	<b>0,049</b>	<b>0,033</b>
ECOG PS	Rho	<b>-0,366</b>	-0,212	<b>-0,297</b>	<b>-0,297</b>	-0,175	<b>-0,259</b>
	p	<b>0,002</b>	0,076	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	0,145	<b>0,029</b>
BDI inicijalni	Rho	<b>-0,676</b>	<b>-0,662</b>	<b>-0,702</b>	<b>-0,349</b>	<b>-0,394</b>	<b>-0,379</b>
	p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
BDI kontrolni	Rho	<b>-0,439</b>	<b>-0,483</b>	<b>-0,475</b>	<b>-0,762</b>	<b>-0,792</b>	<b>-0,799</b>
	p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
AJCC stadijum melanoma	Rho	-0,044	0,016	-0,023	-0,054	-0,105	-0,074
	p	0,716	0,896	0,849	0,657	0,385	0,539
Breslow debljina melanoma	Rho	-0,111	-0,047	-0,079	<b>-0,286</b>	<b>-0,345</b>	<b>-0,317</b>
	p	0,355	0,698	0,515	<b>0,015</b>	<b>0,003</b>	<b>0,007</b>
Clark skor	Rho	-0,137	-0,113	-0,128	0,012	-0,029	-0,001
	p	0,254	0,347	0,288	0,923	0,813	0,994
TNM-T	Rho	0,028	0,014	0,028	-0,213	<b>-0,247</b>	-0,230
	p	0,814	0,908	0,816	0,075	<b>0,038</b>	0,054
TNM-N	Rho	-0,056	0,012	-0,026	-0,066	-0,112	-0,087
	p	0,642	0,918	0,833	0,582	0,351	0,469
Tip melanoma	Rho	-0,138	-0,044	-0,094	-0,222	-0,186	-0,212
	p	0,250	0,715	0,437	0,062	0,120	0,075
Lokalizacija melanoma	Rho	-0,159	-0,050	-0,112	0,117	<b>0,258</b>	0,182
	p	0,185	0,681	0,351	0,331	<b>0,030</b>	0,129
Ulceracija	Rho	0,091	0,120	0,111	-0,212	-0,159	-0,204
	p	0,452	0,319	0,359	0,075	0,186	0,088
Mitoze	Rho	0,036	-0,039	0,002	-0,203	<b>-0,259</b>	-0,224
	p	0,767	0,746	0,985	0,090	<b>0,029</b>	0,061
In transit melanom	Rho	-0,169	-0,152	-0,169	-0,128	-0,163	-0,152
	p	0,158	0,207	0,159	0,286	0,174	0,207
Limfni nodusi	Rho	0,015	0,015	0,015	0,031	-0,029	0,005
	p	0,903	0,900	0,901	0,798	0,809	0,966

Recidiv	Rho	-0,072	-0,079	-0,074	0,117	-0,005	0,072
	p	0,553	0,512	0,539	0,330	0,967	0,553
Metastaze	Rho	0,063	0,077	0,078	<b>-0,396</b>	<b>-0,374</b>	<b>-0,408</b>
	p	0,601	0,525	0,517	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
LDH inicijalni	Rho	0,011	0,035	0,010	<b>-0,277</b>	-0,161	<b>-0,245</b>
	p	0,927	0,775	0,935	<b>0,019</b>	0,181	<b>0,040</b>
LDH kontrolni	Rho	-0,023	0,027	0,005	<b>-0,269</b>	-0,183	<b>-0,247</b>
	p	0,851	0,824	0,967	<b>0,023</b>	0,127	<b>0,037</b>
CRP inicijalni	Rho	-0,077	-0,013	-0,051	-0,107	-0,058	-0,072
	p	0,521	0,911	0,671	0,375	0,630	0,549
CRP kontrolni	Rho	-0,115	-0,073	-0,092	<b>-0,299</b>	<b>-0,286</b>	<b>-0,314</b>
	p	0,338	0,543	0,447	<b>0,011</b>	<b>0,016</b>	<b>0,008</b>
Vitamin D inicijalni	Rho	<b>-0,305</b>	<b>-0,288</b>	<b>-0,302</b>	-0,110	-0,133	-0,145
	p	<b>0,010</b>	<b>0,015</b>	<b>0,010</b>	0,362	0,269	0,228
Vitamin D kontrolni	Rho	0,056	-0,089	-0,007	<b>0,290</b>	<b>0,283</b>	<b>0,268</b>
	p	0,642	0,461	0,954	<b>0,014</b>	<b>0,017</b>	<b>0,024</b>
Sezona merenja inicijalnog vitamina D	Rho	<b>-0,305</b>	<b>-0,288</b>	<b>-0,302</b>	-0,110	-0,133	-0,145
	p	<b>0,010</b>	<b>0,015</b>	<b>0,010</b>	0,362	0,269	0,228
Sezona merenja kontrolnog vitamina D	Rho	0,083	0,065	0,084	-0,001	-0,098	-0,043
	p	0,491	0,589	0,487	0,991	0,418	0,722
Metabolički problem vitamin D	Rho	<b>-0,257</b>	-0,189	<b>-0,241</b>	-0,178	-0,181	-0,192
	p	<b>0,031</b>	0,115	<b>0,043</b>	0,137	0,132	0,109

Legenda: p – nivo značajnosti; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein.

Inicijalni FACT-MSS skor je negativno korelirao sa lokalizacijom melanoma i sa oba BDI skora. Inicijalni FACT-G skor je negativno korelirao sa uzrastom pacijenta, ECOG PS-om, BDI skorovima i sa serumskim nivoom vitamina D, kao i sa vremenom testiranja vitamina D. Inicijalni FACT-M skor je negativno korelirao sa ECOG PS-om i sa BDI skorovima, kao i sa serumskim nivoom vitamina D i njegovom sezonom merenja. FACT-G skor na kontrolnom merenju je pozitivno korelirao sa lokalizacijom melanoma, a negativno sa polom ispitanika. FACT-M skor na kontrolnom merenju negativno je korelirao sa ECOG PS-om, BDI skorom, debljinom melanoma po Breslow-u, prisustvom metastaza i sa nivoima LDH i CRP u serumu (tabela 27).

Tabela 27. Korelacije ispitivanih parametara sa skorovima upitnika FACT-M

Parametar		FACT-MSS inicijalno	FACT-G inicijalno	FACT-M inicijalno	FACT-MSS kontrolni	FACT-G kontrolni	FACT-M kontrolni
Godine života	Rho	-0,065	<b>-0,253</b>	-0,233	-0,110	-0,082	-0,148
	p	0,592	<b>0,034</b>	0,051	0,363	0,494	0,217
Pol	Rho	0,049	0,103	0,158	-0,075	<b>-0,249</b>	0,050
	p	0,682	0,393	0,189	0,533	<b>0,036</b>	0,676
BMI	Rho	0,074	-0,189	-0,220	-0,169	-0,230	-0,026
	p	0,542	0,114	0,066	0,159	0,053	0,827
Partnerski odnos/veza	Rho	0,117	0,070	0,155	0,080	-0,190	0,076
	p	0,333	0,564	0,196	0,508	0,112	0,531
Nivo obrazovanja	Rho	0,097	-0,004	0,022	-0,026	-0,029	0,045
	p	0,422	0,976	0,855	0,831	0,812	0,708
Zaposlenje	Rho	0,001	0,135	0,134	-0,138	-0,059	0,216
	p	0,991	0,261	0,266	0,250	0,623	0,071
Komorbiditeti	Rho	-0,166	-0,153	-0,175	-0,156	-0,018	-0,159
	p	0,167	0,202	0,145	0,193	0,880	0,185
ECOG PS	Rho	-0,133	<b>-0,336</b>	<b>-0,291</b>	-0,115	-0,032	<b>-0,238</b>
	p	0,270	<b>0,004</b>	<b>0,014</b>	0,338	0,792	<b>0,046</b>
BDI inicijalni	Rho	<b>-0,390</b>	<b>-0,742</b>	<b>-0,721</b>	-0,034	0,060	<b>-0,371</b>
	p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,780	0,621	<b>0,001</b>
BDI kontrolni	Rho	<b>-0,252</b>	<b>-0,507</b>	<b>-0,437</b>	-0,026	0,041	<b>-0,746</b>
	p	<b>0,034</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,831	0,732	<b>0,001</b>
AJCC stadijum melanoma	Rho	-0,055	0,002	-0,057	-0,175	0,016	-0,171
	p	0,652	0,987	0,636	0,144	0,892	0,153
Breslow debljina melanoma	Rho	0,040	-0,153	-0,150	-0,073	0,006	<b>-0,273</b>
	p	0,740	0,203	0,213	0,544	0,961	<b>0,021</b>
Clark skor	Rho	0,012	-0,072	-0,094	-0,049	0,086	-0,003
	p	0,921	0,553	0,437	0,685	0,477	0,978
TNM-T	Rho	0,218	-0,029	0,025	-0,046	0,134	-0,099
	p	0,068	0,809	0,836	0,702	0,264	0,411
TNM-N	Rho	-0,110	0,057	-0,018	-0,064	0,031	-0,145
	p	0,362	0,639	0,879	0,598	0,800	0,229
Tip melanoma	Rho	-0,053	-0,075	-0,059	0,022	0,119	-0,202
	p	0,661	0,535	0,625	0,853	0,325	0,090
Lokalizacija melanoma	Rho	<b>-0,258</b>	0,034	-0,032	-0,109	<b>0,261</b>	0,185
	p	<b>0,030</b>	0,776	0,789	0,365	<b>0,028</b>	0,123
Ulceracije	Rho	0,133	0,093	0,163	-0,076	0,023	-0,026
	p	0,270	0,439	0,175	0,528	0,847	0,830
Mitoze	Rho	-0,062	-0,091	-0,060	-0,187	-0,062	-0,204
	p	0,609	0,450	0,619	0,118	0,606	0,088
In tranzit melanoma	Rho	0,136	-0,163	-0,178	0,189	0,169	-0,158
	p	0,259	0,173	0,137	0,114	0,158	0,189
Limfni nodusi	Rho	-0,120	0,046	-0,023	-0,035	0,066	-0,107

	p	0,321	0,703	0,852	0,771	0,585	0,377
Recidiv	Rho	-0,066	0,066	0,137	0,152	-0,182	-0,048
	p	0,583	0,587	0,253	0,207	0,129	0,690
Metastaze	Rho	0,073	-0,013	-0,018	0,026	-0,104	<b>-0,406</b>
	p	0,547	0,917	0,880	0,827	0,386	<b>0,000</b>
LDH inicijalni	Rho	0,107	-0,009	0,009	0,028	-0,225	-0,171
	p	0,373	0,943	0,943	0,820	0,059	0,155
LDH kontrolni	Rho	0,151	0,000	-0,024	-0,055	-0,072	<b>-0,277</b>
	p	0,207	10,000	0,845	0,651	0,548	<b>0,019</b>
CRP inicijalni	Rho	-0,138	-0,187	-0,110	0,020	0,044	-0,120
	p	0,252	0,118	0,359	0,865	0,717	0,317
CRP kontrolni	Rho	-0,046	-0,016	0,009	0,074	0,001	<b>-0,276</b>
	p	0,706	0,896	0,937	0,537	0,999	<b>0,020</b>
Vitamin D inicijalni	Rho	-0,168	<b>-0,399</b>	<b>-0,368</b>	-0,050	-0,117	-0,198
	p	0,160	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	0,679	0,332	0,097
Vitamin D kontrolni	Rho	0,115	0,024	-0,018	0,125	-0,070	0,190
	p	0,338	0,846	0,880	0,300	0,565	0,113
Vitamin D inicijalni sezona	Rho	-0,168	<b>-0,399</b>	<b>-0,368</b>	-0,050	-0,117	-0,198
	p	0,160	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	0,679	0,332	0,097
Vitamin D kontrolni sezona	Rho	-0,017	0,176	0,162	0,129	0,142	-0,059
	p	0,889	0,142	0,178	0,285	0,239	0,625
Metabolički problem vitamin D	Rho	-0,020	-0,144	-0,133	-0,177	-0,194	-0,147
	p	0,871	0,231	0,268	0,139	0,105	0,222

Legenda: p – nivo značajnosti; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein.

Razlika u skorima TQL između dva vremena testiranja bila je pozitivno korelirana samo sa prisustvom metastaza (veće pogoršanje kvaliteta života koreliralo je sa prisustvom metastaza). Poboľšanje kvaliteta života u vezi sa zdravljem (promena) tokom vremena praćenja pozitivno je koreliralo sa udaljenijom lokalizacijom melanoma na telu i sa pojavom recidiva, dok je negativno koreliralo sa nižim Breslow skorom, odsustvom metastaza i sa nižim nivoom LDH u serumu na oba merenja (tabela 28).

Razlika u skorima FACT-M između dva merenja bila je pozitivno korelirana sa serumskim nivoom CRP i inicijalnim BDI (veće pogoršanje kvaliteta života koreliralo je sa višim nivoom CRP-a u serumu i sa više depresivnih simptoma). Razlika u skorima FACT-M između dva merenja je negativno korelirala sa kontrolnim BDI skorom i sa kontrolnim serumskim nivoom vitamina D (veće pogoršanje kvaliteta života koreliralo je sa nižim vrednostima vitamina D u serumu i sa manje depresivnih simptoma). Poboľšanje kvaliteta života u vezi sa melanomom (promena) je pozitivno koreliralo sa udaljenijom lokalizacijom melanoma na telu, a negativno sa nižim BDI skorom na kontroli, pojavom recidiva, odsustvom metastaza, nižim nivoom LDH u serumu na oba merenja i sa nižim nivoom CRP-a na kontrolnom merenju (tabela 28).



Tabela 28. Korelacije ispitivanih parametara sa razlikama u ukupnim skorovima SF-36 i FACT-M

Parametri		TQL razlika	TQL promena	FACT-M razlika	FACT-M promena
Godine života	Rho	-0,067	-0,125	-0,148	0,079
	p	0,582	0,299	0,218	0,514
Pol	Rho	0,045	-0,162	-0,026	0,026
	p	0,712	0,177	0,830	0,829
BMI	Rho	-0,059	-0,010	0,099	0,116
	p	0,623	0,936	0,413	0,335
Partnerski odnos/veza	Rho	0,097	-0,125	-0,152	0,035
	p	0,421	0,299	0,207	0,773
Nivo obrazovanja	Rho	0,029	0,001	-0,125	0,099
	p	0,811	0,994	0,300	0,412
Zaposlenje	Rho	0,065	0,106	0,070	0,118
	p	0,588	0,378	0,564	0,329
Komorbiditeti	Rho	-0,019	-0,049	-0,053	-0,052
	p	0,876	0,686	0,660	0,668
ECOG PS	Rho	-0,111	-0,050	-0,045	-0,075
	p	0,357	0,677	0,711	0,535
BDI inicijalni	Rho	<b>0,264</b>	<b>0,115</b>	<b>0,243</b>	0,150
	p	<b>0,026</b>	<b>0,341</b>	<b>0,041</b>	0,213
BDI kontrolni	Rho	<b>-0,333</b>	<b>-0,360</b>	<b>-0,392</b>	<b>-0,339</b>
	p	<b>0,005</b>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>
AJCC stadijum melanoma	Rho	0,045	0,080	0,065	-0,171
	p	0,712	0,506	0,588	0,154
Breslow debljina melanoma	Rho	-0,227	<b>-0,247</b>	0,057	-0,098
	p	0,056	<b>0,038</b>	0,638	0,415
Clark skor	Rho	-0,039	0,074	-0,157	0,035
	p	0,747	0,539	0,191	0,770
TNM-T	Rho	-0,162	-0,119	0,079	-0,092
	p	0,177	0,322	0,510	0,448
TNMN	Rho	0,107	0,036	0,039	-0,224
	p	0,374	0,768	0,745	0,060
Tip melanoma	Rho	-0,082	-0,172	-0,119	-0,168
	p	0,498	0,151	0,325	0,160
Lokalizacija melanoma	Rho	0,215	<b>0,294</b>	0,101	<b>0,240</b>
	p	0,072	<b>0,013</b>	0,402	<b>0,043</b>
Ulceracije	Rho	-0,048	-0,191	0,036	-0,137
	p	0,694	0,110	0,764	0,254
Mitoze	Rho	-0,037	-0,175	0,106	-0,092
	p	0,760	0,144	0,378	0,447
In tranzit melanom	Rho	-0,099	-0,108	-0,009	-0,140
	p	0,411	0,369	0,942	0,245
Limfni nodusi	Rho	0,108	0,050	0,029	-0,181
	p	0,368	0,679	0,810	0,131

Recidiv	Rho	-0,121	<b>0,234</b>	-0,090	<b>-0,253</b>
	p	0,314	<b>0,050</b>	0,454	<b>0,034</b>
Metastaze	Rho	<b>0,390</b>	<b>-0,333</b>	0,195	<b>-0,419</b>
	p	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>	0,102	<b>0,000</b>
LDH inicijalni	Rho	0,072	<b>-0,275</b>	0,017	<b>-0,355</b>
	p	0,553	<b>0,020</b>	0,886	<b>0,002</b>
LDH kontrolni	Rho	-0,058	<b>-0,261</b>	0,040	<b>-0,395</b>
	p	0,630	<b>0,028</b>	0,738	<b>0,001</b>
CRP inicijalni	Rho	0,120	-0,053	0,179	-0,046
	p	0,321	0,662	0,136	0,702
CRP kontrolni	Rho	0,165	-0,203	<b>0,239</b>	<b>-0,419</b>
	p	0,169	0,090	<b>0,045</b>	<b>0,000</b>
Vitamin D inicijalni	Rho	-0,114	0,022	-0,036	-0,068
	p	0,344	0,855	0,766	0,572
Vitamin D kontrolni	Rho	-0,127	0,058	<b>-0,365</b>	0,153
	p	0,292	0,633	<b>0,002</b>	0,202
Vitamin D inicijalni sezona merenja	Rho	0,127	0,022	0,010	-0,068
	p	0,293	0,855	0,935	0,572
Vitamin D kontrolni sezona merenja	Rho	-0,093	-0,055	-0,172	-0,167
	p	0,441	0,646	0,152	0,164
Metabolički problem vitamin D	Rho	0,029	0,162	0,099	-0,086
	p	0,812	0,177	0,409	0,477

Legenda: p – nivo značajnosti; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; razlika – razlika inicijalnog i kontrolnog skora; promena – kategorija razlike skorova: lošiji ili bolji kvalitet života

Stadijum melanoma pozitivno je korelirao sa statusom zaposlenosti ispitanika. Breslow skor je pozitivno korelirao sa godinama života, kontrolnim BDI skorom i sa postojanjem komorbiditeta, a negativno sa statusom zaposlenosti i sa kontrolnim nivoom vitamina D u serumu. Clark skor je pozitivno korelirao sa godinama života i postojanjem komorbiditeta. TNM-T je pozitivno korelirao sa godinama života pacijenata. ECOG-PS skor je pozitivno korelirao sa godinama života, sa oba BDI skora i sa postojanjem komorbiditeta, a negativno sa statusom zaposlenosti i nivoom CRP u serumu na kontrolnom merenju (tabela 29).

Tabela 29. Korelacije ispitivanih parametara sa algoritmima za stadiranje melanoma i ECOG PS

Parameter		AJCC stadijum	Breslow debljina	Clark skor	TNM-T	TNM-N	ECOG PS
Godine života	Rho	-0,194	<b>0,344</b>	<b>0,241</b>	<b>0,310</b>	-0,209	<b>0,576</b>
	p	0,106	<b>0,003</b>	<b>0,043</b>	<b>0,008</b>	0,080	<b>0,000</b>
Pol	Rho	0,153	0,207	-0,110	0,124	0,100	-0,125
	p	0,202	0,084	0,360	0,302	0,408	0,298
BMI	Rho	0,084	0,153	0,161	0,098	-0,014	0,101
	p	0,488	0,202	0,181	0,414	0,905	0,400
Partnerski odnos/veza	Rho	0,184	-0,139	0,052	-0,127	0,161	-0,196
	p	0,125	0,249	0,665	0,291	0,179	0,101
Nivo obrazovanja	Rho	0,191	-0,192	-0,049	-0,230	0,147	-0,153
	p	0,110	0,109	0,682	0,054	0,221	0,203
Zaposlenje	Rho	<b>0,238</b>	<b>-0,244</b>	-0,029	-0,223	0,195	<b>-0,434</b>
	p	<b>0,046</b>	<b>0,041</b>	0,809	0,061	0,103	<b>0,000</b>
Komorbiditeti	Rho	-0,015	<b>0,309</b>	<b>0,254</b>	0,197	-0,071	<b>0,400</b>
	p	0,899	<b>0,009</b>	<b>0,032</b>	0,099	0,554	<b>0,001</b>
BDI inicijalni	Rho	-0,036	0,184	0,157	-0,065	-0,016	<b>0,360</b>
	p	0,767	0,124	0,191	0,589	0,892	<b>0,002</b>
BDI kontrolni	Rho	0,111	<b>0,354</b>	0,027	0,196	0,102	<b>0,298</b>
	p	0,355	<b>0,002</b>	0,823	0,101	0,399	<b>0,012</b>
AJCC stadijum melanoma	Rho	/	0,093	-0,016	-0,123	<b>0,925</b>	-0,219
	p	/	0,440	0,897	0,306	<b>0,000</b>	0,066
Breslow debljina melanoma	Rho	0,093	/	0,142	<b>0,580</b>	-0,010	0,128
	p	0,440	/	0,237	<b>0,000</b>	0,933	0,287
Clark skor	Rho	-0,016	0,142	/	0,095	-0,072	<b>0,237</b>
	p	0,897	0,237	/	0,432	0,550	<b>0,046</b>
TNM-T	Rho	-0,123	<b>0,580</b>	0,095	/	-0,229	0,108
	p	0,306	<b>0,000</b>	0,432	/	0,055	0,368
TNM-N	Rho	<b>0,925</b>	-0,010	-0,072	-0,229	/	<b>-0,245</b>
	p	<b>0,000</b>	0,933	0,550	0,055	/	<b>0,040</b>
Tip melanoma	Rho	0,087	0,173	0,173	0,118	0,045	0,199
	p	0,473	0,149	0,148	0,328	0,709	0,096
Lokalizacija melanoma	Rho	-0,047	-0,188	0,025	-0,118	-0,013	0,069
	p	0,699	0,116	0,837	0,326	0,913	0,565
Ulceracija	Rho	-0,062	<b>0,255</b>	-0,085	<b>0,765</b>	-0,124	0,102
	p	0,608	<b>0,032</b>	0,484	<b>0,000</b>	0,302	0,399
Mitoze	Rho	-0,092	<b>0,253</b>	0,052	0,207	-0,137	0,002
	p	0,443	<b>0,033</b>	0,669	0,083	0,254	0,987
In transit meta	Rho	0,188	0,181	-0,189	0,076	0,211	-0,048
	p	0,117	0,131	0,114	0,529	0,077	0,689
Limfni nodusi	Rho	<b>0,849</b>	-0,134	-0,036	<b>-0,324</b>	<b>0,923</b>	<b>-0,285</b>
	p	<b>0,000</b>	0,265	0,767	<b>0,006</b>	<b>0,000</b>	<b>0,016</b>
Recidiv	Rho	0,017	0,047	0,108	-0,101	0,028	-0,123
	p	0,888	0,697	0,371	0,401	0,816	0,308

Metastaze	Rho	<b>0,353</b>	0,112	-0,060	0,168	<b>0,428</b>	-0,055
	p	<b>0,003</b>	0,354	0,622	0,162	<b>0,000</b>	0,649
LDH inicijalni	Rho	-0,031	0,010	0,026	0,002	-0,024	0,180
	p	0,796	0,935	0,828	0,990	0,841	0,133
LDH kontrolni	Rho	0,182	0,180	-0,071	0,140	0,165	0,093
	p	0,129	0,132	0,554	0,244	0,168	0,438
CRP inicijalni	Rho	-0,037	0,135	0,155	-0,016	-0,085	0,204
	p	0,757	0,262	0,197	0,897	0,479	0,089
CRP kontrolni	Rho	0,089	0,185	-0,007	0,150	0,144	<b>0,332</b>
	p	0,460	0,122	0,957	0,212	0,232	<b>0,005</b>
Vitamin D inicijalni	Rho	-0,099	-0,045	-0,014	-0,009	-0,061	0,179
	p	0,410	0,712	0,911	0,938	0,611	0,134
Vitamin D kontrolni	Rho	0,007	<b>-0,246</b>	-0,008	-0,105	0,048	-0,028
	p	0,956	<b>0,039</b>	0,944	0,385	0,689	0,820
Sezona merenja inicijalnog vitamina D	Rho	-0,084	0,082	0,149	0,075	-0,094	0,179
	p	0,487	0,494	0,214	0,534	0,437	0,134
Sezona merenja kontrolnog vitamina D	Rho	0,006	-0,062	-0,032	0,009	0,037	-0,028
	p	0,961	0,605	0,792	0,938	0,758	0,820
Metabolički problem vitamina D	Rho	0,103	0,165	0,059	0,081	0,047	0,113
	p	0,392	0,169	0,623	0,501	0,698	0,347

Legenda: p–nivo značajnosti; BMI – indeks telesne mase; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein.

Recidiv melanoma pozitivno je korelirao samo sa postojanjem metaboličkih oboljenja kod ispitanika. Prisustvo metastaza pozitivno je koreliralo sa prisustvom ulceracije, tipom limfnih čvorova, nivoima LDH i CRP u serumu na kontrolnom testiranju. Lokalizacija melanoma negativno je korelirala sa polom pacijenata. Inicijalni i kontrolni BDI skorovi su pozitivno korelirali sa godinama života, komorbiditetima, tipom melanoma, debljinom melanoma po Breslow-u, metastazama, inicijalnim i kontrolnim LDH nivoom u serumu, kontrolnim nivoom CRP u serumu i sa sezonom merenja inicijalnog vitamina D. Skorovi BDI negativno su korelirali sa statusom zaposlenosti ispitanika i sa prisustvom ulceracija (tabela 30).

Tabela 30. Korelacije ispitivanih parametara sa karakteristikama melanoma i BDI skorovima

Parameter		Recidiv	Metastaze	Tip melanoma	Lokalizacija	BDI inicijalni	BDI kontrolni
Godine života	Rho	-0,079	0,122	0,220	0,056	<b>0,359</b>	<b>0,346</b>
	p	0,512	0,312	0,066	0,641	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>
Pol	Rho	0,012	0,226	0,046	<b>-0,284</b>	-0,231	-0,045
	p	0,921	0,058	0,706	<b>0,017</b>	0,053	0,710
BMI	Rho	-0,170	0,103	0,048	-0,113	0,114	-0,047
	p	0,155	0,390	0,692	0,347	0,346	0,697
Partnerski odnos/veza	Rho	0,078	0,149	-0,063	-0,130	-0,160	0,028
	p	0,520	0,215	0,604	0,280	0,183	0,814
Nivo obrazovanja	Rho	-0,012	-0,052	-0,087	-0,176	-0,010	-0,010
	p	0,920	0,665	0,473	0,142	0,931	0,934
Zaposlenje	Rho	0,080	-0,106	-0,198	0,059	-0,212	<b>-0,390</b>
	p	0,507	0,379	0,099	0,623	0,076	<b>0,001</b>
Komorbiditeti	Rho	-0,217	0,131	0,233	0,128	<b>0,305</b>	<b>0,252</b>
	p	0,069	0,276	0,051	0,289	<b>0,010</b>	<b>0,034</b>
AJCC stadijum melanoma	Rho	0,017	<b>0,353</b>	0,087	-0,047	-0,036	0,111
	p	0,888	<b>0,003</b>	0,473	0,699	0,767	0,355
Breslow debljina melanoma	Rho	0,047	0,112	0,173	-0,188	0,184	<b>0,354</b>
	p	0,697	0,354	0,149	0,116	0,124	<b>0,002</b>
Clark skor	Rho	0,108	-0,060	0,173	0,025	0,157	0,027
	p	0,371	0,622	0,148	0,837	0,191	0,823
TNM-T	Rho	-0,101	0,168	0,118	-0,118	-0,065	0,196
	p	0,401	0,162	0,328	0,326	0,589	0,101
TNM-N	Rho	0,028	<b>0,428</b>	0,045	-0,013	-0,016	0,102
	p	0,816	<b>0,000</b>	0,709	0,913	0,892	0,399
Tip melanoma	Rho	0,060	0,047	/	-0,203	0,104	<b>0,238</b>
	p	0,620	0,697	/	0,090	0,386	<b>0,045</b>
Lokalizacija	Rho	-0,162	-0,107	-0,203	/	0,007	-0,174
	p	0,176	0,373	0,090	/	0,956	0,147
Ulceracije	Rho	-0,231	<b>0,289</b>	0,026	0,010	<b>-0,259</b>	0,054
	p	0,052	<b>0,015</b>	0,831	0,931	<b>0,029</b>	0,656
Mitoze	Rho	0,100	-0,024	0,116	-0,098	-0,024	0,223
	P	0,404	0,839	0,336	0,416	0,840	0,062
In tranzit melanom	Rho	-0,036	0,205	0,065	-0,052	0,041	0,155
	p	0,764	0,086	0,589	0,670	0,734	0,196
Limfni nodusi	Rho	0,005	<b>0,353</b>	0,000	-0,014	-0,033	0,052
	p	0,965	<b>0,003</b>	0,998	0,907	0,786	0,664
Recidiv	Rho	/	-0,177	0,060	-0,162	-0,011	0,036
	p	/	0,140	0,620	0,176	0,926	0,765
Metastaze	Rho	-0,177	/	0,047	-0,107	-0,109	<b>0,399</b>
	p	0,140	/	0,697	0,373	0,366	<b>0,001</b>
LDH inicijalni	Rho	-0,092	0,172	0,060	-0,098	0,061	<b>0,245</b>
	p	0,444	0,151	0,620	0,415	0,614	<b>0,040</b>

LDH kontrolni	Rho	-0,033	<b>0,333</b>	0,210	-0,222	-0,032	<b>0,290</b>
	p	0,783	<b>0,005</b>	0,079	0,063	0,790	<b>0,014</b>
CRP inicijalni	Rho	-0,033	0,016	-0,025	0,041	0,131	0,091
	p	0,783	0,897	0,836	0,735	0,275	0,448
CRP kontrolni	Rho	-0,061	<b>0,405</b>	0,047	-0,085	0,016	<b>0,317</b>
	p	0,615	<b>0,000</b>	0,697	0,478	0,895	<b>0,007</b>
Vitamin D inicijalni	Rho	0,066	0,060	0,044	-0,061	0,030	<b>0,244</b>
	p	0,586	0,621	0,717	0,613	0,802	<b>0,040</b>
Vitamin D kontrolni	Rho	0,039	0,009	-0,025	-0,089	-0,148	0,078
	p	0,748	0,939	0,839	0,458	0,219	0,518
Sezona merenja inicijalnog vitamina D	Rho	0,066	0,060	0,123	-0,127	<b>0,244</b>	0,148
	p	0,586	0,621	0,307	0,290	<b>0,040</b>	0,217
Sezona merenja kontrolnog vitamina D	Rho	0,039	0,009	0,064	-0,125	-0,148	0,078
	p	0,748	0,939	0,593	0,297	0,219	0,518
Metabolički problem vitamina D	Rho	<b>0,306</b>	-0,023	0,078	0,058	0,137	0,140
	p	<b>0,009</b>	0,850	0,520	0,631	0,256	0,245

Legenda: p – nivo značajnosti; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein.

#### 4.2.3. Prediktori promene kvaliteta života

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na inicijalni ukupni skor upitnika SF 36 – TQL, dobijeni su značajni modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $R = 0,726$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,457$ ;  $F = 7,537$ ;  $p = 0,001$ ) i za laboratorijske nalaze ( $R = 0,363$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,080$ ;  $F = 2,513$ ;  $p = 0,045$ ), dok modeli za algoritme stadiranja melanoma ( $p = 0,377$ ) i karakteristike melanoma nisu bili značajni ( $p = 0,526$ ). Parametri koji bi mogli uticati na inicijalni TQL skor bili su ECOG PS i BDI skorovi, kao i inicijalni nivo vitamina D u serumu. Inicijalni kvalitet života povezan sa zdravljem(TQL)je bio bolji, ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, niži ECOG PS i viši nivo vitamina D u serumu (tabela 30).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na ukupni skor upitnika SF 36 – TQL na kontrolnom merenju dobijeni su značajni modeli za sve četiri grupe ispitivanih parametara: opšti podaci o ispitanicima ( $R = 0,884$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,749$ ;  $F = 24,264$ ;  $p = 0,001$ ), algoritmi za stadiranje melanoma ( $R = 0,330$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,096$ ;  $F = 5,445$ ;  $p = 0,005$ ), karakteristike melanoma ( $R = 0,559$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,223$ ;  $F = 3,517$ ;  $p = 0,002$ ) i laboratorijski nalazi ( $R = 0,388$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,099$ ;  $F = 2,932$ ;  $p = 0,027$ ). Parametri koji bi mogli uticati na kontrolni TQL skor bili su BDI skor, debljina melanoma po Breslow-u, status zaposlenosti, prisustvo metastaza i nivo CRP u serumu. Kontrolni kvalitet života povezan sa zdravljem je bio bolji, ako su ispitanici i dalje bili zaposleni tokom praćenja, imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, niži Breslow skor, odsustvo metastaza i niži nivo CRP u serumu na kontrolnom merenju (tabela 31).

Tabela 30. Prediktori inicijalnog TQL skora

Model TQL inicijalni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	p	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	71,805	2,445		29,366	0,001	66,927	76,683
	Godine	-0,017	0,172	-0,012	-0,102	0,919	-0,361	0,326
	Pol	-0,093	4,226	-0,002	-0,022	0,983	-8,544	8,358
	BMI	0,019	0,451	0,004	0,041	0,967	-0,883	0,921
	Veze	-4,746	4,547	-0,107	-1,044	0,301	-13,838	4,345
	Obrazovanje	2,109	2,828	0,070	0,746	0,459	-3,546	7,765
	Zaposlenje	5,289	4,443	0,132	1,190	0,239	-3,596	14,174
	Komorbiditeti	-0,885	4,725	-0,021	-0,187	0,852	-10,334	8,564
	<b>ECOG PS</b>	-14,170	5,151	-0,314	-2,751	<b>0,008</b>	-24,446	-3,895
<b>BDI inicijalni</b>	-2,836	0,407	-0,685	-6,974	<b>0,001</b>	-3,649	-2,023	
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	68,289	14,149		4,826	0,001	40,031	96,547
	AJCC stadijum	1,070	2,768	0,083	0,387	0,700	-4,457	6,598
	Breslow dubina	-1,339	1,035	-0,194	-1,293	0,201	-3,407	0,729
	Clark skor	-5,567	3,751	-0,183	-1,484	0,143	-13,058	1,923
	TNM-T	3,956	2,040	0,290	1,939	0,057	-0,119	8,031
	TNM-N	-0,519	1,956	-0,058	-0,265	0,792	-4,424	3,387
Osobine melanoma	(Konstanta)	69,223	11,523		6,008	0,001	46,204	92,243
	Tip	-4,456	4,986	-0,110	-0,894	0,375	-14,417	5,504
	Lokalizacija	-2,538	2,566	-0,122	-0,989	0,326	-7,665	2,588
	Ulceracija	8,100	6,285	0,161	1,289	0,202	-4,455	20,655
	Mitoze	-0,828	8,472	-0,012	-0,098	0,922	-17,753	16,096
	In transit	-31,894	20,786	-0,188	-1,534	0,130	-73,418	9,630
	Limfni čvorovi	1,916	3,008	0,081	0,637	0,526	-4,093	7,924
	Recidiv	-4,381	9,273	-0,061	-0,472	0,638	-22,918	14,156
Metastaze	1,980	6,729	0,043	0,294	0,770	-11,471	15,432	
Analize	(Konstanta)	74,398	2,941		25,293	0,001	68,530	80,266
	LDH inicijalni	-0,078	8,484	-0,001	-0,009	0,993	-17,016	16,861
	CRP inicijalni	-2,540	5,921	-0,052	-0,429	0,669	-14,361	9,281
	<b>Vit D inicijalni</b>	-12,647	4,684	-0,309	-2,700	<b>0,009</b>	-21,991	-3,303
	Sezona vitamin D	Kolinearnost						
	Metabol problem	-8,309	5,001	-0,198	-1,661	0,101	-18,293	1,676

Legenda: TQL – ukupni skor upitnika SF-36; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 31. Prediktori kontrolnog TQL skora

Model TQL kontrolni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	59,476	3,640		16,338	0,001	52,214	66,738
	Godine	-0,098	0,125	-0,062	-0,783	0,436	-0,349	0,152
	Pol	-4,877	3,078	-0,108	-1,584	0,118	-11,032	1,278
	BMI	-0,023	0,331	-0,004	-0,070	0,945	-0,685	0,639
	Veze	-1,591	3,352	-0,033	-0,475	0,637	-8,294	5,113
	Obrazovanje	1,891	2,075	0,058	0,912	0,365	-2,257	6,040
	<b>Zaposlenje</b>	12,985	4,976	0,300	2,610	<b>0,011</b>	3,058	22,912
	Komorbiditeti	-0,032	3,469	-0,001	-0,009	0,993	-6,968	6,904
	ECOG PS	-1,726	3,514	-0,035	-0,491	0,625	-8,754	5,302
	<b>BDI kontrolni</b>	-2,387	0,181	-0,830	-13,166	<b>0,001</b>	-2,749	-2,024
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	81,540	5,752		14,177	0,001	70,066	93,014
	AJCC stadijum	3,030	2,880	0,218	1,052	0,297	-2,720	8,781
	<b>Breslow dubina</b>	-2,464	0,848	-0,330	-2,906	<b>0,005</b>	-4,156	-0,773
	Clark skor	0,593	3,902	0,018	0,152	0,880	-7,200	8,386
	TNM-T	-0,504	2,123	-0,034	-0,237	0,813	-4,743	3,736
	TNM-N	-3,142	2,035	-0,323	-1,544	0,127	-7,205	0,921
Osobine melanoma	(Konstanta)	82,873	11,046		7,502	0,001	60,792	104,955
	Tip	-6,211	4,722	-0,142	-1,315	0,193	-15,650	3,229
	Lokalizacija	2,787	2,483	0,124	1,122	0,266	-2,176	7,750
	Ulceracija	0,939	6,595	0,017	0,142	0,887	-12,245	14,123
	Mitoze	-14,799	8,093	-0,204	-1,829	0,072	-30,976	1,377
	In transit	-10,702	19,870	-0,058	-0,539	0,592	-50,422	29,017
	Nodusi	2,463	3,139	0,097	0,785	0,436	-3,811	8,738
	Recidiv	1,503	8,667	0,019	0,173	0,863	-15,822	18,829
<b>Metastaze</b>	-22,376	6,289	-0,450	-3,558	<b>0,001</b>	-34,948	-9,804	
Analize	(Constant)	75,137	4,094		18,352	0,001	66,963	83,312
	LDH kontrolni	-6,765	6,942	-0,128	-0,975	0,333	-20,625	7,095
	<b>CRP kontrolni</b>	-13,165	6,565	-0,265	-2,005	<b>0,049</b>	-26,272	-0,058
	Vit D kontrolni	-3,049	5,007	-0,070	-0,609	0,545	-13,046	6,948
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabol problem	-7,423	5,144	-0,164	-1,443	0,154	-17,692	2,847

Legenda: TQL – ukupni skor upitnika SF-36; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.



Tabela 32. Prediktori razlike inicijalnog i kontrolnog TQL skora

Model TQL razlika		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Donja granica	Gornja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	13,716	16,266		0,843	0,402	-18,810	46,241
	Godine	-0,066	0,178	-0,041	-0,373	0,710	-0,422	0,289
	Pol	-5,219	4,365	-0,112	-1,196	0,236	-13,948	3,510
	BMI	-0,032	0,469	-0,006	-0,068	0,946	-0,971	0,907
	Veze	3,436	4,735	0,069	0,726	0,471	-6,033	12,905
	Obrazovanje	-0,113	2,932	-0,003	-0,039	0,969	-5,976	5,750
	Zaposlenje	-2,788	4,731	-0,062	-0,589	0,558	-12,247	6,672
	Komorbidity	1,467	4,881	0,031	0,301	0,765	-8,294	11,228
	ECOG PS	-0,691	4,960	-0,014	-0,139	0,890	-10,609	9,227
	<b>BDI razlika</b>	-2,496	0,278	-0,769	-8,981	<b>0,001</b>	-3,052	-1,940
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	12,910	14,916		0,866	0,390	-16,879	42,700
	AJCC stadijum	1,960	2,918	0,136	0,672	0,504	-3,867	7,788
	Breslow dubina	-0,727	1,092	-0,094	-0,666	0,508	-2,907	1,453
	Clark skor	6,160	3,954	0,181	1,558	0,124	-1,736	14,057
	<b>TNM-T</b>	-4,460	2,151	-0,293	-2,073	<b>0,042</b>	-8,755	-0,164
	TNM-N	-2,623	2,062	-0,261	-1,272	0,208	-6,740	1,494
Osobine melanoma	(Konstanta)	12,557	10,713		1,172	0,246	-8,859	33,972
	Tip	-1,814	4,580	-0,040	-0,396	0,693	-10,969	7,341
	Lokalizacija	5,369	2,408	0,231	2,230	<b>0,029</b>	0,556	10,183
	Ulceracija	-5,555	6,396	-0,099	-0,868	0,389	-18,341	7,231
	Mitoze	-14,570	7,849	-0,194	-1,856	0,068	-30,259	1,119
	In transit	22,384	19,271	0,118	1,162	0,250	-16,138	60,905
	Limfni čvorovi	0,993	3,044	0,038	0,326	0,745	-5,093	7,078
	Recidiv	5,884	8,406	0,073	0,700	0,487	-10,918	22,687
<b>Metastaze</b>	-24,357	6,099	-0,474	-3,993	<b>0,001</b>	-36,549	-12,164	
Serumske analize	(Konstanta)	0,354	4,668		0,076	0,940	-8,974	9,682
	LDH inicijalni	-12,791	11,224	-0,159	-1,140	0,259	-35,220	9,639
	LDH kontrolni	-5,138	8,228	-0,094	-,624	0,535	-21,581	11,305
	CRP inicijalni	3,596	7,360	0,066	0,489	0,627	-11,113	18,304
	CRP kontrolni	-11,358	7,625	-0,221	-1,489	0,141	-26,596	3,881
	VitD inicijalni	7,580	5,536	0,166	1,369	0,176	-3,482	18,642
	Vit D kontrolni	-5,274	5,486	-0,117	-0,961	0,340	-16,237	5,689
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabol problem	0,741	5,692	0,016	0,130	0,897	-10,633	12,115

Legenda: TQL – ukupni skor upitnika SF-36; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Istraživanjem uticaja ispitivanih parametara na razliku TQL između inicijalnog i kontrolnog merenja, dobijeni su značajni modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $R = 0,769$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,531$ ;  $F = 9,818$ ;  $p = 0,001$ ), algoritme za stadiranje melanoma ( $R = 0,422$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,115$ ;  $F = 2,810$ ;  $p = 0,023$ ) i karakteristike melanoma ( $R = 0,628$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,316$ ;  $F = 5,043$ ;  $p = 0,001$ ), dok model za laboratorijske nalaze nije bio značajan ( $p = 0,142$ ). Parametri koji mogu uticati na razliku TQL između inicijalnog i kontrolnog merenja bili su razlika BDI skorova, TNM-T skor i prisustvo metastaza (osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem razvile su više depresivnih simptoma tokom praćenja ( $B = -2,50$ , 95% interval poverenja [IP]  $-3,05$ -- $-1,94$ ,  $p=0,001$ ), imale su povećanje tumora prema TNM-Tklasifikaciji ( $B = -4,46$ , 95% IP  $-8,76$ -- $-0,16$ ,  $p=0,042$ ) i prisustvo metastaza ( $B = -24,36$ , 95% IP  $-36,55$ -- $-12,16$ ,  $p=0,001$ .) (tabela 32).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na inicijalni FACT-M skor dobijeni su značajni modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $R = 0,724$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,454$ ;  $F = 7,474$ ;  $p = 0,001$ ) i za laboratorijske nalaze ( $R = 0,377$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,091$ ;  $F = 2,742$ ;  $p = 0,036$ ), dok modeli algoritama za stadiranje melanoma ( $p = 0,354$ ) i karakteristike melanoma ( $p = 0,368$ ) nisu bili značajni. Parametri koji bi mogli uticati na inicijalni FACT-M skor bili su BDI skor i inicijalni nivo vitamina D u serumu. FACT-M je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma i viši nivo vitamina D u serumu (tabela 33).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na kontrolni FACT-M skor nakon perioda praćenja, dobijeni su značajni modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $R = 0,851$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,683$ ;  $F = 17,764$ ;  $p = 0,001$ ), karakteristike melanoma ( $R = 0,580$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,251$ ;  $F = 3,926$ ;  $p = 0,001$ ) i za laboratorijske nalaze ( $R = 0,387$ ;  $\text{adj}R^2=0,098$ ;  $F=2,900$ ;  $p=0,028$ ), dok model algoritama za stadiranje melanoma nije bio značajan ( $p = 0,136$ ). Parametri koji bi mogli uticati na kontrolni FACT-M skor bili su BDI skor, starost ispitanika, prisustvo metastaza i nivo CRP u serumu. FACT-M je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici bili stariji, imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, odsustvo metastaza i niži nivo CRP u serumu na kontrolnom merenju (tabela 34).

Tabela 33. Prediktori inicijalnog FACT-M skora

Model FACT-M inicijalni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	p	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	162,820	11,463		14,204	0,001	139,898	185,741
	Godine	0,073	0,127	0,067	0,572	0,570	-0,181	0,327
	Pol	0,822	3,126	0,027	0,263	0,793	-5,428	7,072
	BMI	-0,730	0,334	-0,208	-2,189	0,032	-1,397	-0,063
	Veze	2,194	3,363	0,067	0,653	0,516	-4,529	8,918
	Obrazovanje	1,109	2,092	0,050	0,530	0,598	-3,074	5,291
	Zaposlenje	2,434	3,286	0,082	0,741	0,462	-4,137	9,005
	Komorbiditeti	2,352	3,495	0,075	0,673	0,503	-4,636	9,340
	ECOG PS	2,017	3,671	0,061	0,549	0,585	-5,324	9,359
	<b>BDI inicijalni</b>	-2,155	0,301	-0,705	-7,166	<b>0,001</b>	-2,756	-1,554
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	142,495	10,425		13,669	0,001	121,676	163,314
	AJCC stadijum	-1,242	2,039	-0,131	-0,609	0,545	-5,315	2,831
	Breslow dubina	-1,448	0,763	-0,284	-1,898	0,062	-2,971	0,076
	Clark skor	-2,364	2,763	-0,105	-0,855	0,395	-7,882	3,155
	TNM-T	2,848	1,503	0,283	1,895	0,063	-0,154	5,851
	TNM-N	1,079	1,441	0,163	0,749	0,457	-1,798	3,957
Osobine melanoma	(Konstanta)	144,908	8,415		17,221	0,001	128,098	161,719
	Tip	-,306	3,641	-0,010	-0,084	0,933	-7,579	6,968
	Lokalizacija	-1,276	1,874	-0,083	-0,681	0,498	-5,020	2,467
	Ulceracija	8,609	4,589	0,232	1,876	0,065	-0,560	17,777
	Mitoze	-5,898	6,187	-0,119	-0,953	0,344	-18,257	6,461
	In tranzit	-24,536	15,179	-0,196	-1,616	0,111	-54,860	5,787
	Limfni čvorovi	0,249	2,197	0,014	0,114	0,910	-4,139	4,637
	Recidiv	9,546	6,670	0,180	1,431	0,157	-3,786	22,878
	Metastaze	-1,401	4,840	-0,041	-0,290	0,773	-11,076	8,273
Analize	(Konstanta)	150,139	2,594		57,882	0,001	144,960	155,318
	LDH inicijalni	1,109	6,223	0,021	0,178	0,859	-11,316	13,534
	CRP inicijalni	-3,626	4,343	-0,100	-0,835	0,407	-12,297	5,044
	<b>Vit D inicijalni</b>	-9,095	3,571	-0,301	-2,547	<b>0,013</b>	-16,225	-1,965
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabolproblem	-4,419	3,668	-0,143	-1,205	0,233	-11,743	2,905

Legenda: BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 34. Prediktori kontrolnog FACT-M skora

Model FACT-M kontrolni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	151,788	12,116		12,528	0,001	127,561	176,015
	<b>Godine</b>	0,274	0,132	0,185	2,075	<b>0,042</b>	0,010	0,538
	Pol	-1,331	3,240	-0,031	-0,411	0,683	-7,810	5,148
	BMI	-0,302	0,349	-0,063	-0,867	0,389	-0,999	0,395
	Veze	5,176	3,529	0,115	1,467	0,148	-1,881	12,233
	Obrazovanje	-0,554	2,184	-0,018	-0,254	0,801	-4,921	3,813
	Zaposlenje	-0,724	3,463	-0,018	-0,209	0,835	-7,649	6,202
	Komorbiditeti	-1,322	3,651	-0,031	-0,362	0,719	-8,623	5,980
	ECOG PS	-2,298	3,700	-0,050	-0,621	0,537	-9,696	5,101
	<b>BDI kontrolni</b>	-2,297	0,191	-0,853	-12,034	<b>0,001</b>	-2,678	-1,915
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	160,286	13,988		11,458	0,001	132,349	188,222
	AJCC stadijum	-2,327	2,736	-0,179	-0,850	0,398	-7,791	3,138
	Breslow dubina	-1,842	1,024	-0,264	-1,799	0,077	-3,886	0,203
	Clark skor	0,413	3,708	0,013	0,111	0,912	-6,993	7,818
	TNM-T	-0,534	2,017	-0,039	-0,265	0,792	-4,563	3,494
	TNM-N	-0,011	1,933	-0,001	-0,006	0,995	-3,873	3,850
Osobine melanoma	(Konstanta)	153,766	10,158		15,138	0,001	133,461	174,070
	Tip	-3,859	4,342	-0,095	-0,889	0,378	-12,539	4,821
	Lokalizacija	2,288	2,283	0,109	1,002	0,320	-2,275	6,852
	Ulceracija	8,023	6,065	0,158	1,323	0,191	-4,100	20,146
	Mitoze	-13,919	7,441	-0,205	-1,871	0,066	-28,794	0,956
	In tranzit	-9,497	18,271	-0,055	-0,520	0,605	-46,021	27,026
	Limfni čvorovi	0,876	2,886	0,037	0,303	0,763	-4,894	6,645
	Recidiv	-1,806	7,970	-0,025	-0,227	0,821	-17,737	14,125
		<b>Metastaze</b>	-24,552	5,783	-0,528	-4,246	<b>0,001</b>	-36,112
Analize	(Konstanta)	148,957	3,836		38,834	0,001	141,298	156,615
	LDH kontrolni	-7,619	6,503	-0,154	-1,171	0,246	-20,603	5,366
	<b>CRP kontrolni</b>	-12,797	6,150	-0,275	-2,081	<b>0,041</b>	-25,076	-0,518
	Vit D kontrolni	-0,803	4,691	-0,020	-0,171	0,865	-10,168	8,563
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabol problem	-3,697	4,819	-0,087	-0,767	0,446	-13,317	5,924

Legenda: BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein; SE – standardna greška; VitD – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na razliku FACT-M skorova između inicijalnog i kontrolnog merenja dobijeni su značajni modeli za sve četiri grupe parametara: opšti podaci o ispitanicima ( $R = 0,789$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,559$ ;  $F = 9,875$ ;  $p = 0,001$ ), algoritmi za stadiranje melanoma ( $R = 0,279$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,064$ ;  $F = 5,817$ ;  $p = 0,019$ ), karakteristike melanoma ( $R = 0,638$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,331$ ;  $F = 5,329$ ;  $p = 0,001$ ) i laboratorijski nalazi ( $R = 0,556$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,208$ ;  $F = 3,039$ ;  $p = 0,005$ ).

Parametri povezani sa razlikom u FACT-M skoru bili su razlika u skorovima BDI i TQL, TNM-T skor, prisustvo metastaza i kontrolni nivo CRP (osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa melanomom razvile su više depresivnih simptoma tokom praćenja ( $B = -1,29$ , 95% IP  $-1,97$ -- $0,62$ ,  $p = 0,001$ ) i ukupni kvalitet života povezan sa zdravljem im se pogoršao ( $B = 0,27$ , 95% IP  $0,06$ -- $0,47$ ,  $p = 0,011$ ), imale su povećanje tumora prema TNM-T klasifikaciji ( $B = -3,47$ , 95% IP  $-6,35$ -- $0,60$ ,  $p = 0,019$ ), prisustvo metastaza ( $B = -23,15$ , 95% IP  $-33,02$ -- $-13,28$ ,  $p = 0,001$ ) i viši nivo CRP-a na kontroli ( $B = -19,18$ , 95% IP  $-30,69$ -- $-7,68$ ,  $p = 0,001$ ) (tabela 35).

Istraživanjem uticaja ispitivanih parametara na inicijalni PHC skor dobijeni su značajni modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $R = 0,720$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,447$ ;  $F = 7,276$ ;  $p = 0,001$ ) i za laboratorijske nalaze ( $R = 0,296$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,074$ ;  $F = 6,607$ ;  $p = 0,012$ ), dok modeli za algoritme stadiranja melanoma ( $p = 0,332$ ) i za karakteristike melanoma ( $p = 0,384$ ) nisu bili značajni. Parametri koji bi mogli uticati na inicijalni PHC skor bili su BDI skor, nivo obrazovanja i inicijalni nivo vitamina D u serumu. PHC je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, viši nivo obrazovanja i viši nivo vitamina D u serumu (tabela 36).

Tabela 35. Prediktori razlike inicijalnog i kontrolnog FACT-M skora

Model FACT-M razlika		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	p	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	-17,827	12,991		-1,372	0,175	-43,812	8,159
	Godine	0,234	0,142	0,174	1,651	0,104	-0,049	0,517
	Pol	-1,021	3,507	-0,027	-0,291	0,772	-8,036	5,993
	BMI	0,484	0,373	0,111	1,299	0,199	-0,261	1,230
	Veze	1,498	3,776	0,037	0,397	0,693	-6,056	9,052
	Obrazovanje	-1,630	2,328	-0,059	-0,700	0,487	-6,287	3,027
	Zaposlenje	-1,151	3,767	-0,031	-0,305	0,761	-8,686	6,384
	Komorbiditet	-4,498	3,879	-0,116	-1,160	0,251	-12,257	3,261
	ECOG PS	-4,111	3,939	-0,100	-1,044	0,301	-11,990	3,768
	<b>BDI razlika</b>	-1,292	0,336	-0,486	-3,842	<b>0,001</b>	-1,965	-0,619
<b>TQL</b>	0,267	0,102	0,326	2,625	<b>0,011</b>	0,063	0,470	
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	19,798	9,230		2,145	0,035	1,383	38,212
	AJCC stadijum	-1,085	2,441	-0,092	-0,444	0,658	-5,960	3,791
	Breslow dubina	-0,394	0,913	-0,062	-0,431	0,668	-2,218	1,430
	Clark skor	2,776	3,308	0,100	0,839	0,404	-3,830	9,382
	TNM-T	-3,473	1,440	-0,279	-2,412	<b>0,019</b>	-6,346	-0,600
	TNM-N	-1,090	1,725	-0,133	-0,632	0,529	-4,535	2,354
Osobine melanoma	(Konstanta)	10,715	8,674		1,235	0,221	-6,624	28,053
	Tip	-3,430	3,708	-0,093	-0,925	0,358	-10,842	3,982
	Lokalizacija	3,299	1,949	0,173	1,692	0,096	-0,598	7,196
	Ulceracija	-2,887	5,179	-0,063	-0,557	0,579	-13,239	7,465
	Mitoze	-6,798	6,354	-0,111	-1,070	0,289	-19,500	5,905
	In tranzit	13,711	15,602	0,088	0,879	0,383	-17,477	44,898
	Limfni čvorovi	0,270	2,465	0,013	0,110	0,913	-4,656	5,197
	Recidiv	-11,352	6,805	-0,173	-1,668	0,100	-24,955	2,252
	<b>Metastaze</b>	-23,151	4,938	-0,551	-4,688	<b>0,001</b>	-33,022	-13,280
Analize	(Konstanta)	-7,233	11,133		-0,650	0,518	-29,494	15,029
	LDH inicijalni	-4,082	8,593	-0,062	-0,475	0,636	-21,266	13,101
	LDH kontrolni	-4,391	6,194	-0,098	-0,709	0,481	-16,778	7,995
	CRP inicijalni	6,338	5,714	0,142	1,109	0,272	-5,088	17,764
	<b>CRP kontroni</b>	-19,181	5,753	-0,456	-3,334	<b>0,001</b>	-30,686	-7,676
	Vit D inicijalni	2,999	4,279	0,080	0,701	0,486	-5,558	11,556
	Vit D kontrolni	-7,085	4,161	-0,192	-1,703	0,094	-15,406	1,236
	Sezona vit. D	Kolinearnost						
	Metabol problem	3,642	4,580	0,095	0,795	0,430	-5,516	12,799

Legenda: BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; TQL – ukupni skor upitnika SF-36; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 36. Prediktori inicijalnog PHC skora

Model PHC inicijalni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	80,874	17,114		4,726	0,001	46,653	115,096
	Godine	-0,133	0,190	-0,083	-0,700	0,487	-0,512	0,247
	Pol	-1,072	4,666	-0,023	-0,230	0,819	-10,404	8,259
	BMI	-0,017	0,498	-0,003	-0,034	0,973	-1,013	0,979
	Veze	-4,302	5,020	-0,088	-0,857	0,395	-14,340	5,737
	<b>Obrazovanje</b>	6,378	3,123	0,192	2,042	<b>0,045</b>	0,134	12,623
	Zaposlenje	2,847	4,906	0,065	0,580	0,564	-6,963	12,658
	Komorbiditeti	-1,405	5,217	-0,030	-0,269	0,789	-11,837	9,028
	ECOG PS	-2,727	5,481	-0,055	-0,497	0,621	-13,688	8,234
<b>BDI ini</b>	-2,726	0,449	-0,601	-6,071	<b>0,001</b>	-3,623	-1,828	
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	70,484	15,421		4,571	0,001	39,688	101,281
	AJCC stadijum	1,392	3,017	0,099	0,461	0,646	-4,633	7,416
	Breslow dubina	-1,767	1,128	-0,234	-1,566	0,122	-4,021	0,487
	Clark skor	-6,266	4,088	-0,188	-1,533	0,130	-14,429	1,898
	TNM-T	4,041	2,224	0,271	1,817	0,074	-0,400	8,482
	TNM-N	-1,104	2,131	-0,112	-0,518	0,606	-5,361	3,153
Osobine melanoma	(Konstanta)	68,097	12,490		5,452	0,001	43,145	93,050
	Tip	-7,400	5,405	-0,168	-1,369	0,176	-18,197	3,396
	Lokalizacija	-3,795	2,782	-0,167	-1,364	0,177	-9,352	1,762
	Ulceracija	7,291	6,812	0,133	1,070	0,288	-6,317	20,900
	Mitoze	2,699	9,183	0,037	0,294	0,770	-15,646	21,045
	In tranzit	-34,719	22,531	-0,187	-1,541	0,128	-79,729	10,291
	Limfni čvorovi	2,038	3,260	0,079	0,625	0,534	-4,475	8,551
	Recidiv	-4,975	10,055	-0,063	-0,495	0,623	-25,075	15,126
Metastaze	1,351	7,297	0,027	0,185	0,854	-13,235	15,937	
Analize	(Constant)	72,093	3,233		22,302	0,001	65,644	78,542
	LDH inicijalni	-0,183	9,298	-0,002	-0,020	0,984	-18,747	18,380
	CRP inicijalni	-4,893	6,489	-0,091	-0,754	0,453	-17,848	8,062
	<b>Vit D inicijalni</b>	-13,231	5,148	-0,296	-2,570	<b>0,012</b>	-23,501	-2,962
	Sezona vit D	Kolinearnost						
Metabolproblem	-9,434	5,481	-0,206	-1,721	0,090	-20,376	1,509	

Legenda: PHC – skor fizičke komponente zdravlja; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; SE – standardna greška; VitD – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Istraživanjem uticaja ispitivanih parametara na kontrolni PHC skor dobijeni su značajni modeli za sve četiri grupe parametara: opšti podaci o ispitanicima ( $R=0,869$ ;  $\text{adj}R^2=0,720$ ;  $F=20,979$ ;  $p=0,001$ ), algoritmi za stadiranje melanoma ( $R=0,308$ ;  $\text{adj}R^2=0,082$ ;  $F=5,219$ ;  $p=0,009$ ), karakteristike melanoma ( $R=0,526$ ;  $\text{adj}R^2=0,183$ ;  $F=2,966$ ;  $p=0,007$ ) i laboratorijski nalazi ( $R=0,383$ ;  $\text{adj}R^2=0,095$ ;  $F=2,830$ ;  $p=0,031$ ). Parametri koji bi mogli uticati na kontrolni PHC skor bili su BDI skor, debljina

melanoma po Breslow-u, prisustvo metastaza i kontrolni nivo CRP u serumu. PHC je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, manju debljinu melanoma po Breslow-u (tanji melanom), manje metastaza i niži nivo CRP-a (tabela 37).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na inicijalni MHC skor dobijeni su značajni modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $R = 0,699$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,412$ ;  $F = 6,459$ ;  $p = 0,001$ ) i laboratorijske nalaze ( $R = 0,290$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,071$ ;  $F = 6,351$ ;  $p = 0,014$ ), dok modeli za algoritme stadiranja melanoma ( $p = 0,476$ ) i karakteristike melanoma ( $p = 0,686$ ) nisu bili značajni. Parametri koji bi mogli uticati na inicijalni MHC skor bili su BDI skor i inicijalni serumski nivo vitamina D. MHC je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma i viši nivo vitamina D u serumu (tabela 38).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na kontrolni MHC skor dobijeni su značajni modeli za sve četiri grupe promenljivih: opšti podaci o ispitanicima ( $R = 0,854$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,690$ ;  $F = 18,273$ ;  $p = 0,001$ ), algoritmi za stadiranje melanoma ( $R = 0,333$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,098$ ;  $F = 6,586$ ;  $p = 0,005$ ), karakteristike melanoma ( $R = 0,577$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,247$ ;  $F = 3,874$ ;  $p = 0,001$ ) i laboratorijski nalazi ( $R = 0,376$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,090$ ;  $F = 2,722$ ;  $p = 0,037$ ). Parametri koji bi mogli uticati na kontrolni MHC skor bili su BDI skor, debljina melanoma po Breslow-u, prisustvo metastaza i nivo CRP u serumu u vreme kontrolnog pregleda. MHC je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, tanji melanom (Breslow), manje metastaza i niži nivo CRP u serumu (tabela 39).



Tabela 37. Prediktori kontrolnog PHC skora

Model PHC kontrolni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	93,189	12,926		7,209	0,001	67,341	119,036
	Godine	-0,168	0,141	-0,100	-1,194	0,237	-0,450	0,113
	Pol	-7,838	3,457	-0,163	-2,267	0,027	-14,750	-0,925
	BMI	0,158	0,372	0,029	0,426	0,672	-0,585	0,902
	Veze	-1,267	3,765	-0,025	-0,337	0,738	-8,796	6,262
	Obrazovanje	3,016	2,330	0,087	1,295	0,200	-1,643	7,675
	Zaposlenje	1,470	3,695	0,032	0,398	0,692	-5,919	8,858
	Komorbiditet	0,026	3,896	0,001	0,007	0,995	-7,764	7,816
	ECOG PS	-5,172	3,947	-0,100	-1,310	0,195	-13,065	2,722
	<b>BDI kontrolni</b>	-2,376	0,204	-0,778	-11,668	<b>0,001</b>	-2,783	-1,969
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	77,878	6,157		12,648	0,001	65,594	90,162
	AJCC stadijum	3,554	3,093	0,240	1,149	0,255	-2,623	9,731
	Breslow dubina	-2,439	0,908	-0,308	-2,687	<b>0,009</b>	-4,250	-0,628
	Clark skor	1,279	4,191	0,037	0,305	0,761	-7,091	9,649
	TNM-T	0,057	2,280	0,004	0,025	0,980	-4,497	4,610
	TNM-N	-3,080	2,185	-0,298	-1,409	0,164	-7,444	1,285
Osobine melanoma	(Konstanta)	79,730	12,030		6,628	0,001	55,682	103,778
	Tip	-8,631	5,143	-0,186	-1,678	0,098	-18,911	1,650
	Lokalizacija	1,028	2,704	0,043	0,380	0,705	-4,377	6,433
	Ulceracija	1,625	7,183	0,028	0,226	0,822	-12,733	15,983
	Mitoze	-12,618	8,813	-0,164	-1,432	0,157	-30,235	5,000
	In tranzit	-8,592	21,639	-0,044	-0,397	0,693	-51,849	34,664
	Limfni čvorovi	3,952	3,418	0,146	1,156	0,252	-2,882	10,785
	Recidiv	4,829	9,439	0,059	0,512	0,611	-14,039	23,697
	<b>Metastaze</b>	-23,571	6,849	-0,447	-3,441	<b>0,001</b>	-37,262	-9,879
Analize	(Konstanta)	67,127	3,035		22,116	0,001	61,072	73,183
	LDH kontrolni	-9,691	7,392	-0,172	-1,311	0,194	-24,450	5,068
	<b>CRP kontrolni</b>	-16,607	6,028	-0,315	-2,755	<b>0,008</b>	-28,632	-4,581
	Vit D kontrolni	-1,506	5,332	-0,033	-0,282	0,778	-12,152	9,139
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabol problem	-7,593	5,477	-0,158	-1,386	0,170	-18,528	3,343

Legenda: PHC – skor fizičke komponente zdravlja; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 38. Prediktori inicijalnog MHC skora

Model MHC inicijalni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	82,287	16,370		5,027	0,001	49,553	115,022
	Godine	0,098	0,181	0,066	0,539	0,592	-0,265	0,461
	Pol	0,887	4,464	0,021	0,199	0,843	-8,038	9,813
	BMI	0,054	0,476	0,011	0,114	0,909	-0,898	1,007
	Veze	-5,191	4,802	-0,115	-1,081	0,284	-14,793	4,412
	Obrazovanje	-2,160	2,987	-0,070	-0,723	0,472	-8,133	3,814
	Zaposlenje	7,731	4,693	0,190	1,647	0,105	-1,653	17,115
	Komorbiditet	-0,365	4,991	-0,009	-0,073	0,942	-10,345	9,614
	ECOG PS	3,409	5,243	0,074	0,650	0,518	-7,076	13,893
	<b>BDI inicijalni</b>	-2,946	0,429	-0,700	-6,860	<b>0,001</b>	-3,805	-2,087
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	66,093	14,457		4,572	0,001	37,221	94,965
	AJCC stadijum	0,749	2,828	0,057	0,265	0,792	-4,899	6,397
	Breslow dubina	-0,911	1,058	-0,130	-0,861	0,392	-3,024	1,202
	Clark skor	-4,869	3,832	-0,158	-1,270	0,208	-12,522	2,785
	TNM-T	3,871	2,085	0,280	1,857	0,068	-0,292	8,034
	TNM-N	0,066	1,998	0,007	0,033	0,974	-3,924	4,057
Osobine melanoma	(Konstanta)	70,349	11,811		5,956	0,001	46,754	93,944
	Tip	-1,512	5,111	-0,037	-0,296	0,768	-11,722	8,697
	Lokalizacija	-1,282	2,630	-0,061	-0,487	0,628	-6,536	3,973
	Ulceracija	8,909	6,442	0,175	1,383	0,171	-3,960	21,777
	Mitoze	-4,356	8,684	-0,064	-0,502	0,618	-21,703	12,992
	In tranzit	-29,070	21,305	-0,169	-1,364	0,177	-71,632	13,493
	Limfni čvorovi	1,793	3,083	0,075	0,582	0,563	-4,366	7,952
	Recidiv	-3,787	9,506	-0,052	-0,398	0,692	-22,789	15,214
Metastaze	2,610	6,898	0,056	0,378	0,706	-11,178	16,398	
Analize	(Konstanta)	76,703	3,006		25,517	0,001	70,706	82,699
	LDH inicijalni	0,028	8,718	0,001	0,003	0,997	-17,378	17,434
	CRP inicijalni	-0,187	6,084	-0,004	-0,031	0,976	-12,334	11,960
	<b>Vit D inicijalni</b>	-12,063	4,787	-0,290	-2,520	<b>0,014</b>	-21,612	-2,513
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabol problem	-7,184	5,139	-0,169	-1,398	0,167	-17,444	3,076

Legenda: MHC – skor mentalne komponente zdravlja; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 39. Prediktori kontrolnog MHC skora

Model MHC kontrolni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	94,686	12,897		7,342	0,001	68,898	120,475
	Godine	-0,031	0,140	-0,019	-0,219	0,828	-0,312	0,250
	Pol	-1,881	3,449	-0,041	-0,545	0,588	-8,777	5,016
	BMI	-0,197	0,371	-0,038	-0,532	0,597	-0,939	0,545
	Veze	-1,839	3,757	-0,038	-0,490	0,626	-9,351	5,673
	Obrazovanje	0,732	2,325	0,022	0,315	0,754	-3,917	5,380
	Zaposlenje	3,385	3,687	0,078	0,918	0,362	-3,987	10,756
	Komorbiditet	-0,145	3,887	-0,003	-0,037	0,970	-7,917	7,627
	ECOG PS	1,653	3,938	0,034	0,420	0,676	-6,222	9,528
	<b>BDI kontrolni</b>	-2,398	0,203	-0,828	-11,805	<b>0,001</b>	-2,804	-1,992
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	85,234	5,785		14,735	0,001	73,694	96,774
	AJCC stadijum	2,489	2,884	0,178	0,863	0,391	-3,271	8,249
	<b>Breslow dubina</b>	-2,499	0,853	-0,333	-2,930	<b>0,005</b>	-4,201	-0,798
	Clark skor	-0,094	3,908	-0,003	-0,024	0,981	-7,899	7,711
	TNM-T	-1,067	2,126	-0,072	-0,502	0,618	-5,313	3,179
	TNM-N	-3,209	2,038	-0,328	-1,575	0,120	-7,279	0,860
Osobine melanoma	(Konstanta)	86,174	10,948		7,871	0,001	64,289	108,059
	Tip	-3,838	4,680	-0,087	-0,820	0,415	-13,194	5,518
	Lokalizacija	4,496	2,461	0,199	1,827	0,073	-0,423	9,415
	Ulceracija	0,203	6,537	0,004	0,031	0,975	-12,864	13,270
	Mitoze	-17,018	8,021	-0,233	-2,122	0,038	-33,051	-0,984
	In tranzit	-12,798	19,693	-0,069	-0,650	0,518	-52,164	26,569
	Limfni čvorovi	0,955	3,111	0,037	0,307	0,760	-5,264	7,174
	Recidiv	-1,809	8,590	-0,023	-0,211	0,834	-18,980	15,362
	<b>Metastaze</b>	-21,130	6,233	-0,423	-3,390	<b>0,001</b>	-33,590	-8,670
Analize	(Konstanta)	78,960	4,144		19,054	0,001	70,686	87,234
	LDH kontrolni	-3,814	7,026	-0,072	-0,543	0,589	-17,843	10,214
	<b>CRP kontrolni</b>	-14,337	6,645	-0,287	-2,158	<b>0,035</b>	-27,603	-1,070
	Vit D kontrolni	-4,654	5,068	-0,106	-0,918	0,362	-14,772	5,465
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metbolproblem	-7,332	5,206	-0,161	-1,408	0,164	-17,726	3,062

Legenda: MHC – skor mentalne komponente zdravlja; BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM-T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM-N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat-dehidrogenaza; CRP – C-reaktivni protein, SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih parametara na inicijalni FACT-G skor dobijeni su značajni modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $R = 0,795$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,577$ ;  $F = 11,614$ ;  $p = 0,001$ ) i za laboratorijske nalaze ( $R = 0,471$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,174$ ;  $F = 4,697$ ;  $p = 0,002$ ), dok modeli za algoritme za stadiranje melanoma ( $p = 0,536$ ) i karakteristike melanoma ( $p=0,705$ ) nisu bili značajni. Parametri koji

bi mogli uticati na inicijalni FACT-G skor bili su BDI skor, BMI skor i inicijalni nivo vitamina D u serumu. FACT-G je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma, niži BMI i viši serumski nivo vitamina D (tabela 40).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih paramatara na kontrolni FACT-G skor nakon perioda praćenja, nisu dobijeni značajni modeli ni za jednu od grupa paramatara: opšti podaci o ispitanicima ( $p = 0,452$ ), algoritmi za stadiranje melanoma ( $p = 0,960$ ), karakteristike melanoma ( $p = 0,310$ ) i laboratorijski nalazi ( $p = 0,294$ ) (tabela 41).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih paramatara na inicijalni FACT-MSS skor značajan model dobijen je samo za opšte podatke o ispitanicima ( $R=0,254$ ;  $\text{adj}R^2=0,051$ ;  $F=4,755$ ;  $p=0,033$ ). Modeli za algoritme za stadiranje melanoma ( $p=0,533$ ), karakteristike melanoma ( $p=0,279$ ) i laboratorijske nalaze ( $p=0,651$ ) nisu bili značajni. Parametar koji bi mogao uticati na inicijalni FACT-MSS skor bio je BDI skor. FACT-MSS je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. nisu bili depresivni (tabela 42).

Kada smo istraživali uticaj ispitivanih paramatara na kontrolni FACT-MSS skor dobijen je značajan model samo za algoritme za stadiranje melanoma ( $R = 0,234$ ;  $\text{adj}R^2 = 0,041$ ;  $F = 4,010$ ;  $p=0,049$ ), dok modeli za opšte podatke o ispitanicima ( $p=0,351$ ), karakteristike melanoma ( $p=0,276$ ) i laboratorijske nalaze ( $p = 0,184$ ) nisu bili značajni. Parametar koji bi mogao uticati na kontrolni FACT-MSS skor bio je stadijum melanoma. FACT-MSS je bio viši, tj. bolji ako su ispitanici imali niži stadijum melanoma (tabela 43).

Tabela 40. Prediktori inicijalnog FACT-G skora

Model FACT-G inicijalni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	108,276	8,108		13,354	0,001	92,063	124,489
	Godine	0,012	0,090	0,013	0,130	0,897	-0,168	0,191
	Pol	-0,519	2,211	-0,021	-0,235	0,815	-4,939	3,902
	<b>BMI</b>	-0,503	0,236	-0,178	-2,132	<b>0,037</b>	-0,975	-0,031
	Veze	-0,261	2,378	-0,010	-0,110	0,913	-5,017	4,495
	Obrazovanje	0,283	1,480	0,016	0,191	0,849	-2,675	3,242
	Zaposlenje	0,903	2,324	0,038	0,388	0,699	-3,745	5,551
	Komorbiditet	2,993	2,472	0,119	1,211	0,231	-1,950	7,936
	ECOG PS	-1,890	2,597	-0,071	-0,728	0,469	-7,083	3,303
	<b>BDI inicijalni</b>	-1,868	0,213	-0,760	-8,781	<b>0,001</b>	-2,293	-1,442
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	89,165	8,468		10,530	0,001	72,253	106,076
	AJCC stadijum	-0,236	1,656	-0,031	-0,143	0,887	-3,545	3,072
	Breslow dubina	-0,997	0,620	-0,244	-1,609	0,112	-2,235	0,241
	Clark skor	-1,887	2,245	-0,105	-0,841	0,404	-6,370	2,596
	TNM-T	1,296	1,221	0,160	1,061	0,293	-1,143	3,735
	TNM-N	0,824	1,170	0,155	0,704	0,484	-1,513	3,162
Osobine melanoma	(Konstanta)	86,340	6,903		12,508	0,001	72,550	100,129
	Tip	-0,924	2,987	-0,039	-0,310	0,758	-6,891	5,042
	Lokalizacija	0,040	1,537	0,003	0,026	0,979	-3,031	3,111
	Ulceracija	3,803	3,765	0,128	1,010	0,316	-3,718	11,324
	Mitoze	-3,615	5,075	-0,091	-0,712	0,479	-13,753	6,524
	In trenzit	-16,849	12,451	-0,167	-1,353	0,181	-41,723	8,026
	Limfni čvorovi	1,603	1,802	0,115	0,889	0,377	-1,997	5,202
	Recidiv	1,102	5,560	0,026	0,198	0,844	-10,013	12,216
	Metastaze	-1,703	4,035	-0,062	-0,422	0,674	-9,768	6,362
Analize	(Konstanta)	92,688	1,986		46,675	0,001	88,724	96,653
	LDH inicijalni	0,763	4,764	0,018	0,160	0,873	-8,749	10,275
	CRP inicijalni	-4,537	3,325	-0,156	-1,365	0,177	-11,175	2,101
	<b>Vit D inicijalni</b>	-9,135	2,734	-0,377	-3,341	<b>0,001</b>	-14,594	-3,677
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabol problem	-3,824	2,808	-0,154	-1,362	0,178	-9,431	1,783

Legenda: BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein, SE – standardna greška; Vit D– vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 41. Prediktori kontrolnog FACT-G skora

Model FACT-G kontrolni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	119,578	16,159		7,400	0,001	87,267	151,889
	Godine	-0,179	0,176	-0,161	-1,018	0,312	-0,531	0,173
	Pol	-5,311	4,321	-0,167	-1,229	0,224	-13,952	3,330
	BMI	-0,495	0,465	-0,137	-1,066	0,291	-1,425	0,434
	Veze	-5,436	4,707	-0,161	-1,155	0,253	-14,848	3,976
	Obrazovanje	1,075	2,913	0,047	0,369	0,713	-4,750	6,899
	Zaposlenje	-1,699	4,619	-0,056	-0,368	0,714	-10,935	7,537
	Komorbiditeti	1,683	4,870	0,052	0,346	0,731	-8,055	11,421
	ECOG PS	-1,576	4,934	-0,046	-0,319	0,751	-11,443	8,291
BDI kontrolni	0,071	0,255	0,035	0,277	0,783	-0,438	0,580	
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	77,482	11,099		6,981	0,001	55,316	99,647
	AJCC stadijum	0,811	2,171	0,083	0,374	0,710	-3,525	5,147
	Breslow dubina	0,183	0,812	0,035	0,225	0,822	-1,439	1,805
	Clark skor	2,398	2,942	0,104	0,815	0,418	-3,478	8,273
	TNM-T	-0,067	1,600	-0,007	-0,042	0,967	-3,264	3,129
	TNM-N	-0,396	1,534	-0,058	-0,258	0,797	-3,460	2,668
Osobine melanoma	(Konstanta)	76,836	8,706		8,826	0,001	59,433	94,239
	Tip	3,557	3,722	0,116	0,956	0,343	-3,882	10,997
	Lokalizacija	3,401	1,957	0,215	1,738	0,087	-0,510	7,313
	Ulceracija	1,568	5,198	0,041	0,302	0,764	-8,822	11,959
	Mitoze	0,263	6,378	0,005	0,041	0,967	-12,486	13,012
	In tranzit	17,892	15,660	0,139	1,143	0,258	-13,411	49,196
	Limfni nodusi	2,409	2,474	0,134	0,974	0,334	-2,536	7,354
	Recidiv	-8,992	6,831	-0,165	-1,316	0,193	-22,646	4,662
Metastaze	-7,337	4,957	-0,210	-1,480	0,144	-17,245	2,571	
Analize	(Konstanta)	86,473	3,009		28,736	0,001	80,465	92,482
	LDH kontrolni	-5,937	5,102	-0,160	-1,164	0,249	-16,124	4,250
	CRP kontrolni	3,470	4,825	0,099	0,719	0,475	-6,163	13,104
	Vit D kontrolni	4,571	3,680	0,149	1,242	0,219	-2,777	11,919
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabolproblem	-6,149	3,780	-0,193	-1,627	0,109	-13,697	1,399

Legenda: BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein; SE – standardna greška; VitD – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 42. Prediktori inicijalnog FACT-MSS skora

Model FACT-MSS inicijalni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	29,077	0,588		49,473	0,001	27,904	30,249
	Godine	-0,027	0,043	-0,100	-0,628	0,532	-0,112	0,059
	Pol	-0,438	1,049	-0,057	-0,418	0,678	-2,537	1,660
	BMI	0,070	0,113	0,080	0,619	0,538	-0,156	0,296
	Veze	0,699	1,143	0,086	0,612	0,543	-1,586	2,985
	Obrazovanje	0,004	0,707	0,001	0,005	0,996	-1,410	1,418
	Zaposlenje	-2,004	1,122	-0,272	-1,786	0,079	-4,247	0,239
	Komorbiditeti	-0,076	1,183	-0,010	-0,064	0,949	-2,441	2,288
	ECOG PS	-0,332	1,198	-0,040	-0,277	0,783	-2,728	2,064
	<b>BDI inicijalni</b>	-0,124	0,057	-0,254	-2,181	<b>0,033</b>	-0,238	-0,011
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	24,943	2,622		9,512	0,001	19,705	30,180
	AJCC stadijum	-0,256	0,513	-0,108	-0,498	0,620	-1,280	0,769
	Breslow dubina	-0,260	0,192	-0,205	-1,356	0,180	-0,644	0,123
	Clark skor	0,206	0,695	0,037	0,296	0,768	-1,183	1,594
	TNM-T	0,699	0,378	0,279	1,849	0,069	-0,056	1,454
	TNM-N	0,181	0,362	0,109	0,499	0,620	-0,543	0,905
Osobine melanoma	(Konstanta)	31,479	2,079		15,141	0,001	27,325	35,632
	Tip	-0,838	0,900	-0,113	-0,931	0,355	-2,635	0,959
	Lokalizacija	-0,893	0,463	-0,234	-1,929	0,058	-1,818	0,032
	Ulceracije	1,176	1,134	0,127	1,037	0,304	-1,089	3,441
	Mitoze	-2,011	1,529	-0,163	-1,316	0,193	-5,065	1,043
	In tranzit	3,176	3,750	0,102	0,847	0,400	-4,316	10,668
	Limfni nodusi	-0,544	0,543	-0,126	-1,003	0,320	-1,628	0,540
	Recidiv	-2,027	1,654	-0,154	-1,226	0,225	-5,333	1,279
	Metastaze	0,473	1,200	0,056	0,394	0,695	-1,926	2,872
Analize	(Konstanta)	28,636	0,684		41,842	0,001	27,270	30,003
	LDH inicijalni	1,559	1,642	0,118	0,950	0,346	-1,719	4,837
	CRP inicijalni	-0,325	1,146	-0,036	-0,283	0,778	-2,612	1,963
	Vit D inicijalni	-0,878	0,942	-0,117	-0,931	0,355	-2,759	1,004
	Sezona vit D	Kolinearnost						
	Metabol problem	-0,443	0,968	-0,058	-0,458	0,648	-2,376	1,489

Legenda: BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.

Tabela 43. Prediktori kontrolnog FACT-MSS skora

Model FACT-MSS kontrolni		Nestandardizovani koeficijenti		Standard koeficijent	t	P	95% Interval poverenja za B	
		B	SE	Beta			Gornja granica	Donja granica
Opšti podaci	(Konstanta)	38,522	3,981		9,677	0,001	30,562	46,483
	Godine	-0,054	0,043	-0,194	-1,237	0,221	-0,140	0,033
	Pol	-0,606	1,065	-0,077	-0,569	0,571	-2,735	1,523
	BMI	-0,175	0,115	-0,194	-1,525	0,132	-0,404	0,054
	Veze	0,641	1,160	0,076	0,552	0,583	-1,678	2,959
	Obrazovanje	0,081	0,718	0,014	0,113	0,910	-1,354	1,516
	Zaposlenje	-2,788	1,138	-0,368	-2,450	0,017	-5,063	-0,512
	Komorbiditet	-0,277	1,200	-0,035	-0,231	0,818	-2,676	2,122
	ECOG PS	0,245	1,216	0,029	0,201	0,841	-2,186	2,676
BDI kontrolni	-0,066	0,063	-0,132	-1,059	0,294	-0,192	0,059	
Algoritmi za stadiranje	(Konstanta)	29,639	0,695		42,623	0,001	28,252	31,026
	<b>AJCC stadijum</b>	-0,570	0,285	-0,234	-2,002	<b>0,049</b>	-1,137	-0,002
	Breslow dubina	-0,042	0,194	-0,032	-0,217	0,829	-0,431	0,346
	Clark skor	-0,176	0,704	-0,031	-0,250	0,803	-1,583	1,230
	TNM-T	-0,233	0,383	-0,090	-0,607	0,546	-0,998	0,533
	TNM-N	0,421	0,367	0,248	1,147	0,255	-0,312	1,155
Osobine melanoma	(Konstanta)	32,382	2,157		15,016	0,001	28,071	36,693
	Tip	0,654	0,922	0,086	0,709	0,481	-1,189	2,497
	Lokalizacija	-0,292	0,485	-0,074	-0,603	0,549	-1,261	0,677
	Ulceracija	-0,085	1,288	-0,009	-0,066	0,947	-2,659	2,488
	Mitoze	-3,299	1,580	-0,261	-2,088	0,041	-6,457	-0,140
	In tranzit	4,731	3,879	0,148	1,220	0,227	-3,023	12,486
	Limfni čvorovi	-1,180	0,613	-0,265	-1,925	0,059	-2,405	0,045
	Recidiv	2,220	1,692	0,164	1,312	0,194	-1,163	5,602
Meta	0,269	1,228	0,031	0,219	0,827	-2,186	2,723	
Analize	(Konstanta)	27,816	0,741		37,542	0,001	26,337	29,295
	LDH kontrolni	-1,709	1,256	-0,185	-1,361	0,178	-4,217	0,799
	CRP kontrolni	1,738	1,188	0,200	1,463	0,148	-0,634	4,110
	Vit D kontrolni	1,923	0,906	0,253	2,122	0,038	0,113	3,732
	Sezona vit D	Kolinearnost						
Metabolproblem	-0,486	0,931	-0,062	-0,523	0,603	-2,345	1,372	

Legenda: BMI – indeks telesne mase; ECOG PS – funkcionalni performans status; BDI – Bekova skala depresivnosti; TNM–T – stadijum tumora po TNM klasifikaciji; TNM–N – stadijum limfnih čvorova po TNM klasifikaciji; LDH – laktat–dehidrogenaza; CRP – C–reaktivni protein; SE – standardna greška; Vit D – vitamin; Metabol problem – metabolički problem vezano za vitamin D.



### 4.3. Procena ishoda bolesti nakon praćenja ispitanika

Tokom perioda praćenja, 6 osoba (7,4) je razvilo recidiv na mestu primarnog melanoma, a kod 19 osoba (23,5%) je zabeležena pojava udaljenih metastaza. Socio-demografske karakteristike i funkcionalni status ispitanika na početku u odnosu na recidiv melanoma posle praćenja prikazani su u tabeli 44.

Tabela 44. Socio-demografske karakteristike i parametri zdravstvenog statusa na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja

Varijable	Postojanje recidiva nakon praćenja		
	Ne N=75 n (%)	Da N=6 n (%)	P
Pol			
Ženski	28 (37,7)	2 (33,3)	0,608
Muški	47 (62,7)	4 (66,7)	
Uzrast	57,6 (13,5)	54,5 (10,9)	0,381
Stepen obrazovanja			
Osnovno/srednje	63 (84,0)	5 (83,3)	0,663
Visoko	12 (16,0)	1 (16,7)	
Bračni status			
U braku	52 (69,3)	5 (83,3)	0,421
Ostali	23 (30,7)	1 (16,7)	
Indeks telesne mase (BMI)	26,3 (4,1)	23,8 (4,7)	0,121
Funkcionalni skor (PS)			
0	61 (81,3)	6 (100,0)	0,307
≥1	14 (18,7)	0 (0,0)	
Postojanje komorbiditeta			
Ne	51 (68,0)	6 (100,0)	0,112
Da	24 (32,0)	0 (0,0)	

Legenda: kontinuirane varijable (pol i BMI) su prikazane kao srednja vrednost i standardna devijacija u zagradi.

Razlika u socio-demografskim karakteristikama i parametrima zdravstvenog statusa na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja nije zabeležena (tabela 44). U tabeli 45 prikazani su vrsta, lokalizacija i gradiranje melanoma na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja. Ni ovde nisu zabeležene razlike među ispitanicima (tabela 45).

Tabela 45. Vrsta, lokalizacija i gradiranje melanoma na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja

Varijable	Postojanje recidiva nakon praćenja		
	Ne N=75 n (%)	Da N=6 n (%)	P
Vrsta melanoma			
Nodularni	51 (68,0)	0 (0,0)	0,605
Ostali	24 (32,0)	6 (100,0)	
Lokalizacija melanoma			
Trup	37 (49,3)	3 (50,0)	0,394
Ostalo	38 (50,7)	3 (50,0)	
Stadijum melanoma			
IIC	29 (38,7)	2 (33,3)	0,668
IIIA	11 (14,7)	2 (33,3)	
IIIB	11 (14,7)	1 (16,7)	
IIIC	24 (32,0)	1 (16,7)	
Breslow indeks dubine melanoma	6,1 (3,0)	6,0 (2,1)	0,718
Clark skor			
1	2 (2,7)	0 (0,0)	0,339
2	15 (20,0)	1 (16,7)	
3	47 (62,7)	3 (50,0)	
4	11 (14,6)	2 (33,3)	
TNM-T klasifikacija			
T1a	3 (4,0)	0 (0,0)	0,978
T2a	3 (4,0)	0 (0,0)	
T3a	3 (4,0)	1 (16,7)	
T3b	7 (9,3)	0 (0,0)	
T4a	5 (6,7)	2 (33,3)	
T4b	54 (72,0)	3 (50,0)	
TNM-N klasifikacija			
N0	28 (37,3)	2 (33,3)	0,734
N1a	14 (18,7)	2 (33,3)	
N1b	7 (9,3)	0 (0,0)	
N2a	2 (2,7)	0 (0,0)	
N2b	13 (17,3)	0 (0,0)	
N3a	2 (2,7)	0 (0,0)	
N3b	8 (10,7)	2 (33,3)	
N3c	1 (1,3)	0 (0,0)	

Legenda: kontinuirane varijable (Breslow indeks) su prikazane kao srednja vrednost i standardna devijacija u zagradi.

Tabela 46. Karakteristike mealnoma na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja

Varijable	Postojanje recidiva nakon praćenja		
	Ne N=75 n (%)	Da N=6 n (%)	P
Postojanje ulceracija			
Ne	14 (18,7)	3 (50,0)	0,103
Da	61 (81,3)	3 (50,0)	
Postojanje satelitskih lezija			
Ne	74 (98,7)	6 (100,0)	0,926
Da	1 (1,3)	0 (0,0)	
Postojanje mitozna			
Ne	6 (8,0)	0 (0,0)	0,620
Da	69 (92,0)	6 (100,0)	

Na tabeli 46 su prikazane karakteristike mealnoma na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja. Razlike između osoba koje su razvile recidiv i onih koji nisu razvile recidiv melanoma nisu bile zabeležene (tabela 46).

Tabela 47. Karakteristike biohemijskih parametara na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja

Varijable	Postojanje recidiva nakon praćenja		
	Ne N=75 n (%)	Da N=6 n (%)	P
Laktat-dehidrogenaza na početku			
Normalna	68 (90,7)	6 (100,0)	0,571
Povišena	7 (9,3)	0 (0,0)	
C-reaktivni protein na početku			
Normalan	59 (78,7)	5 (83,3)	0,630
Povišen	16 (21,3)	1 (16,7)	
Vitamin D na početku	20,3 (8,0)	16,0 (5,1)	0,207
Sezona merenja vitamina D			
Leto	45 (60,0)	3 (50,0)	0,472
Zima	30 (40,0)	3 (50,0)	

Na tabeli 47 su prikazane karakteristike biohemijskih parametara na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja. Ni u pogledu ovih karakteristika nije primećena razlika među osobama koje su razvile recidiv i onih koji nisu razvile recidiv melanoma (tabela 47).

Socio-demografske karakteristike i funkcionalni status ispitanika na početku prikazani su u tabeli 48 u odnosu na pojavu udaljenih metastaza posle perioda praćenja.

Tabela 48. Socio-demografske karakteristike i parametri zdravstvenog statusa na početku praćenja u odnosu na pojavu udaljenih metastaza na kraju perioda praćenja

Varijable	Pojava udaljenih metastaza nakon praćenja		
	Ne N=62 n (%)	Da N=19 n (%)	P
Pol			
Ženski	27 (43,5)	3 (15,8)	<b>0,024</b>
Muški	35 (56,5)	16 (84,2)	
Uzrast	56,6 (13,7)	60,0 (11,9)	0,343
Stepen obrazovanja			
Osnovno/srednje	50 (80,6)	18 (94,7)	0,131
Visoko	12 (19,4)	1 (5,3)	
Bračni status			
U braku	21 (33,9)	3 (15,8)	0,108
Ostali	41 (66,1)	16 (84,2)	
Indeks telesne mase (BMI)	26,0 (4,6)	26,3 (2,6)	0,562
Funkcionalni skor (PS)			
0	50 (80,6)	17 (89,5)	0,305
≥1	12 (19,4)	2 (10,5)	
Postojanje komorbiditeta			
Ne	46 (74,2)	11 (57,9)	0,173
Da	25,8 (62)	8 (42,1)	

Legenda: kontinuirane varijable (pol i BMI) su prikazane kao srednja vrednost i standardna devijacija u zagradi. Podebljane vrednosti označavaju statističku značajnost.

Razlika u socio-demografskim karakteristikama na početku praćenja u odnosu na pojavu recidiva na kraju perioda praćenja je zabeležena u pogledu pola (tabela 48). Udaljene metastaze su se češće javljale kod muškaraca.

Na tabeli 50 prikazani su vrsta, lokalizacija i gradiranje melanoma na početku praćenja u odnosu na pojavu udaljenih metastaza na kraju perioda praćenja. Osobe koje su razvile udaljene metastaze na početku praćenja su češće imale melanom u kasnijem stadijumu, veću zahvaćenost tkiva primarnim melanomom kao i veću zahvaćenost limfnih čvorova (tabela 49).

Tabela 49. Vrsta, lokalizacija i gradiranje melanoma na početku praćenja u odnosu na pojavu udaljenih metastaza na kraju perioda praćenja

Varijable	Pojava udaljenih metastaza nakon praćenja		
	Ne N=62 n (%)	Da N=19 n (%)	P
Vrsta melanoma			
Nodularni	21 (33,9)	4 (21,1)	0,222
Ostali	41 (66,1)	15 (78,9)	
Lokalizacija melanoma			
Trup	34 (54,8)	6 (31,6)	0,076
Ostalo	28 (45,2)	13 (68,4)	
Stadijum melanoma			
IIC	28 (45,2)	3 (15,8)	<b>0,001</b>
IIIA	12 (19,4)	1 (5,3)	
IIIB	10 (16,1)	2 (10,5)	
IIIC	12 (19,4)	13 (68,4)	
Breslov indeks	5,8 (2,7)	7,1 (3,5)	0,264
Clark skor			
1	2 (3,2)	0 (0,0)	0,803
2	12 (19,4)	4 (21,1)	
3	38 (61,3)	12 (63,2)	
4	10 (16,1)	3 (15,8)	
TNMT klasifikacija			
T1a	3 (4,8)	0 (0,0)	<b>0,019</b>
T2a	3 (4,8)	0 (0,0)	
T3a	4 (6,5)	0 (0,0)	
T3b	4 (6,5)	3 (15,8)	
T4a	7 (11,4)	0 (0,0)	
T4b	41 (66,1)	16 (84,2)	
TNMN klasifikacija			
N0	27 (43,5)	3 (15,8)	<b>0,001</b>
N1a	15 (24,2)	1 (5,3)	
N1b	6 (9,7)	1 (5,3)	
N2a	2 (3,2)	0 (0,0)	
N2b	6 (9,7)	7 (36,8)	
N3a	2 (3,2)	0 (0,0)	
N3b	4 (6,5)	6 (31,6)	
N3c	0 (0,0)	1 (5,3)	

Legenda: kontinuirane varijable (Breslov indeks) su prikazane kao srednja vrednost i standardna devijacija u zagradi. Povebljane vrednosti označavaju statističku značajnost.

Tabela 50. Karakteristike melanoma na početku praćenja u odnosu na pojavu udaljenih metastaza na kraju perioda praćenja

Varijable	Pojava udaljenih metastaza nakon praćenja		
	Ne N=62 n (%)	Da N=19 n (%)	P
Postojanje ulceracija			
Ne	17 (27,4)	0 (0,0)	<b>0,006</b>
Da	45 (72,6)	19 (100,0)	
Postojanje satelitskih lezija			
Ne	61 (98,4)	19 (100,0)	0,765
Da	1 (1,6)	0 (0,0)	
Postojanje mitozna			
Ne	4 (6,5)	2 (10,5)	0,432
Da	58 (93,5)	17 (89,5)	

Legenda: Podebljane vrednosti označavaju statističku značajnost.

Na tabeli 50 prikazane su karakteristike melanoma na početku praćenja u odnosu na pojavu udaljenih metastaza na kraju perioda praćenja. Primećeno je da je postojanje ulceracija na početku bilo statistički značajno češće kod osoba koje su razvile metastaze u odnosu na one koji nisu razvili metastaze melanoma nakon praćenja (tabela 50).

Tabela 51. Karakteristike biohemijskih parametara na početku praćenja u odnosu na pojavu udaljenih metastaza na kraju perioda praćenja

Varijable	Pojava udaljenih metastaza nakon praćenja		
	Ne N=62 n (%)	Da N=19 n (%)	P
Laktat-dehidrogenaza na početku			
Normalna	58 (93,5)	16 (84,2)	0,204
Povišena	4 (6,6)	3 (15,8)	
C-reaktivni protein na početku			
Normalan	49 (79,0)	15 (78,9)	0,611
Povišen	13 (21,0)	4 (21,1)	
Vitamin D na početku	20,0 (8,0)	20,0 (7,5)	0,756
Sezona/doba merenja vitamina D			
Leto	37 (59,7)	11 (57,9)	0,890
Zima	25 (40,3)	8 (42,1)	

Na tabeli 51 prikazane su karakteristike biohemijskih parametara na početku praćenja u odnosu na pojavu udaljenih metastaza na kraju perioda praćenja. U pogledu ovih karakteristika nije primećena razlika među osobama koje su razvile udaljenih metastaza i onih koji nisu razvile udaljenih metastaza melanoma (tabela 51).

### 4.3.1. Faktori povezani sa pojavom recidiva melanoma

Početni model 1 (socio-demografski model) nije imao dovoljnu statističku moć zato što povezanost ECOG PS i komorbiditeta sa recidivom melanoma nije mogla da se proceni. Zbog toga smo iz modela izostavili PS i komorbiditete. Nijedna varijabla iz preostalog modela 1 nije povezana sa nastankom recidiva melanoma kod osoba sa visokorizičnim melanomom kože nakon raćenja (tabela 52).

Tabela 52. Faktori povezani sa nastankom recidiva melanoma: socio-demografski logistički regresioni model

Varijabla	Unakrsni odnos	95% Interval poverenja	P
Pol Ženski vs. muški	1,34	0,16-10,98	0,783
Uzrast	0,99	0,93-1,06	0,791
Nivo obrazovanja Osnovno/srednje vs. visoko	1,08	0,42-2,74	0,877
Bračni status U braku vs. ostalo	2,20	0,20-23,60	0,516
Indeks telesne mase (BMI)	0,82	0,61-1,09	0,172

Model 2 (model karakteristika melanoma) pokazao je da je postojanje ulceracija (tabela 53) na inicijalnom merenju bilo povezano sa nastankom recidiva melanoma nakon praćenja (unakrsni odnos [UO] = 0,02, 95% IP 0,00-0,67, p = 0,029).

Tabela 53. Faktori povezani sa nastankom recidiva melanoma: logistički regresioni model karakteristika melanoma

Varijabla	Unakrsni odnos	95% Interval poverenja	P
Pol Ženski vs. muški	2,37	0,28-20,07	0,429
Vrsta melanoma Nodularni vs. ostalo	1,54	0,13-18,17	0,731
Lokalizacija melanoma Trup vs. ostalo	0,50	0,06-4,06	0,515
Breslov indeks	0,70	0,39-1,27	0,241
Clark skor	1,35	0,28-6,60	0,710
TNMT klasifikacija	3,54	0,62-20,20	0,154
TNMN klasifikacija	1,12	0,72-1,73	0,621
Postojanje ulceracija Da vs. ne	0,02	0,00-0,67	<b>0,029</b>

Legenda: Podebljane vrednosti označavaju statističku značajnost.

Početni model 3 nije imao dovoljnu statističku moć zato što povezanost LDH sa nastankom recidiva melanoma nije mogla da se proceni. Iz tog razloga uklonili smo LDH iz Modela 3. Nijedan od parametara seruma iz preostalog Modela 3 nije povezan sa nastankom recidivom melanoma kod osoba sa visokorizičnim melanomom nakon praćenja (tabela 54).

Tabela 54. Faktori povezani sa nastankom recidiva melanoma: logistički regresioni model parametara u serumu

Varijabla	Unakrsni odnos	95% Interval poverenja	P
Pol Ženski vs. muški	1,36	0,21-8,98	0,748
Uzrast	0,99	0,92-1,05	0,660
C-reaktivni protein na početku Normalan vs. povišen	0,61	0,06-6,13	0,678
Vitamin D na početku	0,92	0,80-1,05	0,200
Sezona merenja vitamina D Leto vs. zima	1,45	0,25-8,33	0,673

#### 4.3.2. Faktori povezani sa pojavom udaljenih metastaza melanoma

Nijedna od socio-demografskih i opštih zdravstvenih varijabli iz Modela 1 nije bila povezana sa pojavom udaljenih metastaza melanoma perioda praćenja (tabela 55).

Tabela 55. Faktori povezani sa nastankom udaljenih metastaza melanoma: socio-demografski logistički regresioni model

Varijabla	Unakrsni odnos	95% Interval poverenja	P
Pol Ženski vs. muški	3,36	0,78-14,41	0,103
Uzrast	1,02	0,96-1,08	0,508
Nivo obrazovanja Osnovno/srednje vs. visoko	0,84	0,41-1,70	0,621
Bračni status U braku vs. ostalo	1,78	0,40-7,86	0,446
Indeks telesne mase	0,98	0,84-1,13	0,763
ECOG PS skor 0 vs. $\geq 1$	0,35	0,05-2,40	0,287
Postojanje komorbiditeta Ne vs. da	2,50	0,66-9,47	0,179

Početni model 2 nije imao dovoljnu statističku moć zato što nije bilo moguće utvrditi povezanost ulceracija sa nastankom metastaza nakon perioda praćenja. Zbog toga smo iz modela 2



izostavili varijablu „ulceracije“. Preostali model 2 pokazao je da su muški pol(UO = 6,70, 95% IP 1,10-40,73, p = 0,039) i viši stepen širenja melanoma u limfnim čvorovima (TNM-N) na početku studije(UO = 1,83, 95% IP 1,31-2,55, p = 0,001) povezani sa pojavom udaljenih metastaza melanoma nakon praćenja (tabela 56).

Tabela 56. Faktori povezani sa nastankom udaljenih metastaza melanoma: logistički regresioni model karakteristika melanoma

Varijabla	Unakrsni odnos	95% Interval poverenja	P
Pol Ženski vs. muški	6,70	1,10-40,73	<b>0,039</b>
Vrsta melanoma Nodularni vs. ostalo	1,13	0,22-5,87	0,880
Lokalizacija melanoma Trup vs. ostalo	2,01	0,48-8,37	0,336
Breslov indeks	0,93	0,70-1,23	0,617
Clark skor	0,90	0,32-2,57	0,850
TNMT klasifikacija	1,91	0,72-5,09	0,194
TNMN klasifikacija	1,83	1,31-2,55	<b>0,001</b>
Postojanje mitoze Da vs. ne	0,28	0,02-3,48	0,325

Legenda: Podebljane vrednosti označavaju statističku značajnost.

Model 3 pokazao je da nijedan od parametara seruma nije bio povezan sa pojavom udaljenih metastaza u našoj kohorti obolelih od visoko-rizičnog melanoma. Muški pol ostao je povezan sa pojavom udaljenih metastaza, kao što je primećeno u prethodnom modelu (tabela 57).

Tabela 57. Faktori povezani sa nastankom udaljenih metastaza melanoma: logistički regresioni model parametra u serumu

Varijabla	Unakrsni odnos	95% Interval poverenja	P
Pol Ženski vs. muški	5,02	1,19-21,27	<b>0,028</b>
Uzrast	1,01	0,97-1,06	0,520
Laktat-dehidrogenaza na početku Normalna vs. povišena	3,88	0,57-26,67	0,168
C-reaktivni protein na početku Normalan vs. povišen	0,83	0,20-3,49	0,802
Vitamin D na početku	1,00	0,92-1,08	0,950
Sezona merenja vitamina D Leto vs. zima	0,96	0,31-2,98	0,944

Legenda: Podebljane vrednosti označavaju statističku značajnost.

## 5. DISKUSIJA

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, pri odluci o lečenju, pacijentu se pristupa multidisciplinarno, što se odnosi na odluke o hirurškom lečenju, primeni sistemske terapije ili radioterapije, što je i osnovni postulat onkologije, a sa ciljem da se poboljša prognoza bolesti. Međutim, savremeno onkološko lečenje ni u kom slučaju ne podrazumeva zbrinjavanje samo somatskih problema, već je potreban sveobuhvatan pristup u smislu zbrinjavanja i psiholoških, socijalnih i duhovnih potreba pacijenta, kao i poboljšanja kvaliteta života obolelih.

U okviru našeg istraživanja ispitivan je prognostički značaj različitih parametara za pojavu recidiva i metastaza visokorizičnog melanoma kože. Takođe, istraživanje je imalo za cilj da se proceni kvalitet života osoba sa visokorizičnim melanomom kože nakon završenog primarnog hirurškog lečenja i nakon jednogodišnjeg praćenja od postavljanja dijagnoze, kao i da se utvrde prediktori promene kvaliteta života tokom posmatranog perioda. Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje kvaliteta života sprovedeno u Srbiji kod osoba obolelih od visokorizičnog melanoma kože, a čija je bolest u NED stadijumu nakon primarnog hirurškog lečenja, uz praćenje u trajanju od jedne godine. Dodatno, u proceni kvaliteta života ove specifične kohorte u našoj sredini prvi put je primenjen Upitnik za procenu kvaliteta života osoba sa melanomom – FACT-M (168,177,178) koji se u svetu uglavnom primenjuje za procenu kvaliteta života tokom primene sistemske terapije bilo u adjuvantnom pristupu ili u lečenju metastatske bolesti. Tokom studije izvršena je procena psihometrijskih karakteristika upitnika FACT-M, koji je prethodno lingvistički i kulturološki adaptiran na srpski jezik. Istraživanje je sprovedeno u jednom od referentnih centara za lečenje melanoma, IORS-u.

Čini se da iz krajnje objektivnih razloga pacijenti tokom primarnog hirurškog lečenja melanoma ne dobijaju u dovoljnoj meri sistemski organizovanu psihološku potporu na jednak način širom naše zemlje, ali i kasnije, tokom perioda praćenja i redovnih kontrola. U IORS-u se smatra da je psihosocijalna podrška važna komponenta brige i oporavka, ne samo pacijenta, već i njegove porodice. Stoga, u Savetovalištu IORS-a rade stručnjaci različitih profila koji pružaju psihološku i socijalnu podršku pacijentima i njihovim porodicama, od postavljanja dijagnoze malignog oboljenja, tokom lečenja, prilikom redovnih kontrola i kada izostaje uspeh u lečenju, u metastatskoj i terminalnoj fazi bolesti. Stručnjaci u savetovalištu u velikoj meri mogu da pomognu pacijentu u razumevanju svoje bolesti, pri prevazilažnju negativnih misli, strahova, depresivnih osećanja, ali i u suočavanju i prilagođavanju na novonastalu situaciju. Aktivnosti se ne odnose samo na pacijenta već i na članove njegove porodice i bliske ljude iz njegovog okruženja, s obzirom da podrška porodice i prijatelja ima neprocenjiv značaj. Značajnu ulogu imaju i udruženja pacijenata obolelih od određene maligne bolesti, poput Udruženja pacijenata obolelih od melanoma (UPOOM), koja sa raznih aspekata mogu pružiti podršku obolelom od melanoma.

Da bi aktivnosti zdravstvenih radnika i raznih savetovališta bile jasno usmerene i uspešne, važna je procena kvaliteta života obolelih od melanoma. Značaj ovakve vrste procene zasniva se na pacijentovoj percepciji sopstvenog zdravstvenog stanja, uključujući fizičko, emocionalno i socijalno blagostanje, ali i procenu specifičnih simptoma vezanih za bolest, koja ne retko biva drugačija od procene kliničara (157). U okviru našeg istraživanja ispitivali smo kvalitet života osoba sa visokorizičnim melanomom kože (stadijumi IIC, IIIA, IIIB i IIIC). Smatrali smo da ispitujući kvalitet života ovih ispitanika možemo dobiti korisne informacije koje bi bile od pomoći u svakodnevnoj kliničkoj praksi, s obzirom na visok rizik za ponovnu pojavu bolesti u odnosu na ranije stadijume melanoma (stadijum I, IIA, IIB). Pored inicijalne procene kvaliteta života, isti je procenjen nakon 6-12 meseci od dijagnoze melanoma, a kod pacijenata koji su u međuvremenu razvili recidiv i metastaze, merenje kvaliteta života učinjeno je u tom trenutku. Uticaj ponovne pojave bolesti na kvalitet života može da bude veoma različit u slučaju pojave recidiva ili metastaza melanoma (192).

Najveći broj pacijenata sa melanomom kože kod kojih se dijagnostikuje recidiv ima veliku šansu da bude podvrgnut ponovnoj hirurškoj intervenciji kojom će se taj recidiv otkloniti i praktično će melanom takvog pacijenta ponovo biti u NED stadijumu bolesti. Za razliku od ovih, pacijenti sa metastatskom bolešću u najvećem broju slučajeva imaju metastaze u udaljenim limfnim čvorovima, visceralnim organima, a ne retko i u CNS-u i zahtevaju sistemsko lečenje, čime njihov kvalitet života biva značajnije narušen, što zbog simptoma same bolesti, što zbog potencijalnih neželjenih efekata terapije koja se primenjuje (193,194).

U okviru ispitivanja kvaliteta života naših ispitanika korišćeni su opšti upitnik SF-36 (162) i specifični upitnik za procenu kvaliteta života osoba sa melanomom FACT-M, koji se sa velikom pouzdanošću koristi u istraživanjima širom sveta (168). Uz saglasnost i sledeći uputstva FACIT organizacije učinjena je lingvistička i kulturološka adaptacija upitnika FACT-M na srpski jezik. To je bila osnova za procenu psihometrijskih karakteristika upitnika FACT-M v4 na srpskom jeziku u populaciji pacijenata obolelih od melanoma kože.

Deskriptivne i kliničke karakteristike ispitanika bile su u skladu sa drugim studijama sličnog dizajna (195–197). Interna konzistentnost FACT-M upitnika procenjena je Kronbahovim alfa i MekDonaldovim omega koeficijentom koji se sve više koristi u analizama, s obzirom da može veoma dobro da proceni i reprezentuje internu konzistentnost upitnika (198). Naši rezultati su pokazali dobru ukupnu internu konzistentnost srpske verzije FACT-G skale (Kronbah alpha = 0,876; MekDonald omega = 0,896). Za ukupan FACT-M Kronbahov alfa koeficijent je iznosio 0,912, a McDonaldov omega koeficijent 0,904, što je potvrdilo dobru internu konzistentnost ukupnog FACT-M upitnika. Cornier i saradnici, koji su ujedno i autori melanom specifične subskele, su u svom istraživanju u koje je bilo uključeno 273 pacijenata sa melanomom različitih kliničkih stadijuma (I-IV) analizirali pouzdanost i validnost MS, MSS i ukupne FACT-M skale. Tokom istraživanja, ispitanici su upitnik popunjavali u tri navrata: inicijalno, nakon nedelju dana radi procene test-retest pouzdanosti, dok je od inicijalno 273 pacijenta uključenih u istraživanje, 163 upitnik popunilo treći put, 3 meseca nakon inicijalnog merenja. Zaključili su da je interna konzistentnost merena Kronbahovim alfa koeficijent bila odlična, za ukupan FACT-M alfa koeficijent je iznosio 0,950 (199), što je slično rezultatu zabeleženom u našem istraživanju.

Analizirajući pojedinačne domene upitnika FACT-M, najviše vrednosti alfa, kao i omega koeficijenta, zabeležene su u domenima funkcionalnog i fizičkog blagostanja, pri čemu slične rezultate navodi Bharmal sa saradnicima, analizirajući psihometrijske karakteristike FACT-M upitnika kod pacijenata sa metastatskim Merkel karcinomom (195,200). Međutim, najniži alfa i omega koeficijenti zabeleženi su u domenu emocionalnog blagostanja. U istraživanju italijanskih autora koji su validirali FACT upitnik za karcinom dojke, procenjena je dobra interna konzistentnost celog upitnika, međjutim, kao i u našoj studiji, najniži Kronbahov koeficijent je upravo zabeležen u domenu emocionalnog blagostanja (196). Vezano za našu ispitivanu populaciju ovakav rezultat bi mogao da se objasni činjenicom da preko 90% pacijenata u momentu ispitivanja nije imalo znake bolesti, odnosno, nakon primarnog hirurškog lečenja njihova bolest je bila u NED stadijumu, te je moguće da nisu imali visok nivo emocionalnog opterećenja. Drugi domeni, poput fizičkog i socijalnog bili su konzistentni. Treba uzeti u obzir i činjenicu da su 2/3 ispitanika bili muškog pola, a poznato je da je ženski pol vulnerabilniji na stres i da ispoljava snažniju emocionalnu reakciju u odnosu na muškarce kada se suoči sa traumatičnim događajem, kao što je saznanje da boluju od melanoma, odnosno maligne bolesti (201).

U našem istraživanju primenjena su CFA i EFA u proceni konstrukcione validnosti upitnika FACT-M, za razliku od sličnih istraživanja koja se uglavnom fokusiraju na CFA i neke druge aspekte psihometrijskih analiza (200,202). Prema našim saznanjima nema dostupnih podataka o proceni FACT-M upitnika primenom EFA u drugim populacijama pacijenata sa melanomom. Rezultati faktorske analize su potrdili da bi FACT-G skala, sa svoje četiri subskele (PWB, SWB, EWB i FWB), bila

pouzdan instrument merenja kvaliteta života u srpskoj populaciji u narednim istraživanjima ili u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Međutim, podaci nam ukazuju da konstrukcija sa 3 domena više u odnosu na originalnu veziju bolje odgovara srpskoj populaciji pacijenata, najverovatnije zbog socijalnih i kulturnih specifičnosti svih ili nekih pacijenata obolelih od melanoma u našoj zemlji. Srpski narod je, generalno, gostoljubiv i prijateljski raspoložen narod kome je veoma značajan odnos sa prijateljima, nego sa nekim drugim osobama iz njihove okoline. To bi moglo da objasni zašto su dva pitanja vezana za odnos sa prijateljima u FACT-G formirala novi domen. Novi domen, „Podrška prijatelja“, sastojao se od pitanja GS1 („Blizak sam sa mojim prijateljima“) i GS3 („Dobijam podršku od mojih prijatelja“), koja su prvobitno pripadala domenu Društvenog blagostanja. Preostala dva nova domena su obuhvatila dva različita pristupa suočavanja sa malignom bolešću. To se odnosi na novi domen „Prihvatanje bolesti“, koji se sastojao od pitanja GF4 („Prihvatio sam svoju bolest“) i GF5 („Dobro spavam“), koja su prvobitno pripadala domenu Funkcionalnog blagostanja. Konačno, treći novi domen, „Strah od smrti“, sastojao se od pitanja GE 4 („Osećam se nervozno“) i GE5 („Brine me smrt“), koja su prvobitno pripadala domenu Emocionalnog blagostanja. Određena grupa pacijenata sa melanomom prihvata svoju bolest bez psiholoških reakcija poput anksioznosti i depresivnosti, te stoga njihovo dnevno funkcionisanje nije u velikoj meri narušeno. Suprotno tome, čini se da je druga grupa pacijenata značajnije opterećena brigom da će umreti i da je takvo osećanje našim pacijentima obolelim od melanoma značajnije nego neka druga osećanja. Buduća istraživanja koja bi uključila veći broj pacijenata, kao i sve stadijume melanoma, mogla bi da nam daju prikladniju faktorsku konstrukciju FACT-G skale, s obzirom na specifičnu interpretaciju i perspektivu pacijenata obolelih od melanoma.

Uočeno je da je subskala FACT-M upitnika MS, koja originalno ima jednofaktorsku strukturu, nakon EFA pokazala četiri domena sačinjena od 15 pitanja koja su bila grupisana prema „Bolu“ (pitanje M1 „Imam bol na mestu melanoma ili na mestu operacije“), prema „Problemima sa kožom“ (pitanje M2 „Primetio/la sam nove promene na koži – izrasline, ispupčenja, boje i pitanje M3 „Brine me izgled hirurškog ožiljka“), prema „Metastazama“ (pitanje C1 „Imam otekline ili grčeve u predelu stomaka“, pitanje C6 „Imam dobar apetit“ i pitanje M6 „Primetio/la sam krv u stolici“) i prema „Drugim problemima“ (sva ostala pitanja/iskazi MS-a).

Subskala FACT-M upitnika, MSS, koja je kao i MS originalno jednofaktorske strukture, pokazala je dva domena na EFA. Pitanja su distribuirana između domena u skladu sa postojanjem simptoma (simptomi da i simptomi ne). Evidentno je da su pitanja u MS grupisana prema sistemu organa koji uzrokuje simptome, dok su u subskali MSS grupisana u zavisnosti od postojanja simptoma. Stoga se može zaključiti da su pacijenti dobro razumeli simptome i znake povezane sa melanomom i sa hirurškim lečenjem, razlikujući njihovo poreklo i vrstu. Međutim, činjenica je da su dva pitanja iz MS subskale (povišena temperatura i grčevi u stomaku) morala da budu izostavljena zbog nedostatka varijabilnosti, tj. zbog varijacija u odgovorima pacijenata. Ni jedan od anketiranih pacijenata nije prijavio da je imao povišenu temperaturu. Dobro je poznato da povišena temperatura može biti jedan od znakova uznapredovalog melanoma, međutim, pacijenata sa uznapredovalim melanomom (stadijum IV) u ispitivanoj grupi je bilo malo – 6,9 %. Sa druge strane, činjenica da ni jedan pacijent nije imao povišenu temperaturu iz bilo kog razloga može da bude puka slučajnosti. Stoga, smatramo da sva pitanja u originalnom MS domenu upitnika FACT-M na srpskom jeziku treba zadržati, jer neka druga ispitivana grupa pacijenata može imati simptome i znake bolesti koje naša ispitivana grupa nije imala. Činjenica je i da bi izvesne izmene, kako isključivanje određenih pitanja ili izmene domena u srpskoj verziji FACT-M upitnika, mogle da utiču na poređenje naših rezultata sa rezultatima iz literature.

Analizirajući diskriminantnu validnost pokazano je da je FACT-M u korelaciji sa skoro svim skorovima skala. Naime, domen socijalno/porodično okruženje nije bilo u korelaciji sa MSS ( $p < 0,05$ ) i sa domenom emocionalno blagostanje ( $p > 0,05$ ). Odsustvo povezanosti je bilo očekivano, s obzirom da se radi o domenima koji procenjuju različite aspekte kvaliteta života. Međutim, značajna korelacija zabeležena je u domenima koji procenjuju slične ili udružene aspekte, što potvrđuje validnost upitnika

FACT-M. Ukoliko se posmatraju domeni FACT-M skale i koreliraju sa domenima, kompozitnim skorovima i ukupnim skorom SF-36 upitnika, pokazano je da je domen socijalno/porodično okruženje u statistički značajnoj korelaciji ( $p < 0,05$ ) sa domenom fizičko funkcionisanje, fizička sposobnost, socijalno funkcionisanje, telesnim bolom i sa oba kompozitna skora (fizički i mentalni kompozitni skor) upitnika SF-36. Domen emocionalno blagostanje korelirao je sa skoro svim domenima SF-36v2 ( $p < 0,01$ ), izuzetak je fizičko funkcionisanje ( $p > 0,05$ ). Istovremeno, nije potvrđena korelacija između MSS ( $p > 0,05$ ) sa domenima emocionalnog, mentalnog i opšteg zdravlja upitnika SF-36, što nije ni očekivano. I u drugim studijama zabeležene su slične korelacije upitnika FACT-M i ostalih upitnika koji procenjuju kvalitet života (200,203).

Tokom našeg istraživanja procena kvaliteta života učinjena je kod 71 ispitanika sa visokorizičnim melanomom kože od kojih je najmlađi imao 23, a najstariji 79 godina. Ispitanici su pretežno bili muškog pola, srednjoškolskog nivoa obrazovanja, u partnerskoj vezi, a nešto više od polovine je bilo zaposleno. Kod naših ispitanika melanom je najčešće bio lokalizovan na trupu, pri čemu je u ispitivanoj grupi bilo gotovo dva puta više ispitanika muškog pola, što je u skladu sa poznatim epidemiološkim podacima da je najčešća lokalizacija melanoma kod muškaraca trup (57). Najčešće je bio zastupljen nodularni melanom kože (69% ispitanika), iako se smatra da učestalost nodularnog melanoma varira između 15 i 30% (23). Višu učestalost nodularnog melanoma (52,8%) u odnosu na druge histološke podtipove navode autori iz Brazila Vilanova i saradnici analizirajući histopatološke nalaze 313 pacijenata sa melanomom, u periodu 2000–2010. godine (204). Analiza nacionalnog registra rak u Nemačkoj, za period 1997–2013. godine, na 82901 obolelih od melanoma pokazala je veću učestalost površno širećeg melanoma, dok je nodularni melanom bio drugi po učestalosti (205). U preko 90% ispitanika su nakon histopatološkog pregleda potvrđene mitoze, koje su sastavni deo 7. AJCC TNM klasifikacije melanoma. Iako nisu deo 8. AJCC TNM klasifikacije (32,33), mitoze se i dalje u kliničkoj praksi smatraju negativnim prognostičkim faktorom posebno kod debljih melanoma, što je pokazano i u studiji Tas-a i saradnika (206). U našoj ispitivanoj kohorti, debeli melanom (Breslow  $\geq 4$  mm) je potvrđen u 4/5 ispitanika.

U oko 2/3 naših ispitanika detektovane su metastaze melanoma u limfnim čvorovima regionalnog limfnog basena sa nešto većom učestalošću makrometastaza. Retrospektivna analiza kliničko-patoloških podataka 2507 pacijenata sa melanomom, lečenih u devet centara u Italiji, sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima, pokazala je manju učestalost makrometastaza u regionalnim limfnim basenima. U ovom istraživanju mikrometastaze su detektovane u oko 2/3 pacijenata (207). Sličan rezultat beleži Guggenheim sa saradnicima analizirajući uticaj broja metastatski izmenjenih limfnih čvorova pri SLNB na ponovnu pojavu bolesti i na preživljavanje (208). Podatak o većoj učestalosti makrometastaza u regionalnim limfnim basenima pokazuje da se kod nas melanom još uvek otkriva u kasnijim fazama bolesti, bez obzira što je naša ispitivana grupa obuhvatala melanome kliničkog stadijuma IIC i III.

Poznato je da su povišene vrednosti LDH nezavisan prognostički pokazatelj, pre svega, metastatske bolesti (106,108), kao i negativan prediktor odgovora na sistemsku terapiju (105). Kod manjeg broja naših ispitanika zabeležene su inicijalno povišene vrednosti LDH iznad referentnih (8,5%), dok je tri puta više ispitanika imalo povišene vrednosti LDH na kontrolnom merenju. Čini se da povišene vrednosti LDH nemaju toliki značaj u momentu dijagnoze lokalizovanog melanoma. Slične podatke navodi Wang sa saradnicima evaluirajući inicijalne vrednosti LDH kod 93 pacijenta sa lokalizovanim melanomom gde je 85% pacijenata imalo vrednosti LDH u okviru referentnih, 14% pacijenata je imalo vrednosti  $\leq 10\%$  iznad referentnih, a samo 1% pacijenata je imalo LDH  $> 10\%$  od gornje referentne vrednosti pri dijagnozi melanoma (209).

Za razliku od LDH, veći broj ispitanika je imao povišene inicijalne vrednosti CRP-a (21,1%), dok su povišene vrednosti na kontrolnom merenju zabeležene u sličnom broju (25,4%). Kao što je već napomenuto, CRP je nespecifični marker inflamacije i podaci iz literature sugerišu da, uz LDH, može

imati ulogu u detekciji progresije melanoma (117,210). Inicijalno povišene vrednosti CRP-a kod naših ispitanika bi se mogle dovesti u vezu sa neposredno sprovedenim hirurškim lečenjem (SLNB sa ili bez disekcije regionalnih limfnih basena) (211) ili prisutnim komorbiditetima, pre svega kardiološkim (212).

Vrednosti vitamina D u serumu kod najvećeg broja naših ispitanika su i na inicijalnom i na kontrolnom merenju bile ispod 30 ng/ml, što se smatra insuficijentnim vrednostima. Ovakav rezultat je bio i očekivan shodno podacima iz literature (124–131), ali i iskustvu iz kliničke prakse.

U našoj studiji stariji ispitanici su imali deblji melanom, viši TNM-T i TNM-N, a shodno tome i viši stadijum bolesti, ali i lošiji ECOG PS. Povezanost starije životne dobi sa debljim melanomom pri postavljanju dijagnoze objašnjava činjenica da starije osobe pridaju manje značaja promenama na koži, ređe obavljaju samopreglede kože (213,214) i ređe odlaze na dermatološke preglede zbog promena na koži. Takođe, osobe starije životne dobi češće imaju nodularni melanom koji je agresivniji i prognostički lošiji u odnosu na druge tipove melanoma (215). Kod naših ispitanika zabeležena je najviša učestalost nodularnog melanoma.

Melanomi višeg kliničkog stadijuma bili su u vezi sa postojanjem ulceracije pri čemu je 70,4% ispitanika imalo podstadijum T4b, a ulceracija u primarnom melanomu je postojala kod 80,3% ispitanika. Navedeni podaci su u skladu sa TNM klasifikacijom melanoma (32,33), a rezultat je očekivan, s obzirom da je 62% ispitanika imalo melanom stadijuma III. Naši ispitanici sa nižim stadijumom TNM-T prosečno su imali metastaze melanoma u većem broju limfnih čvorova. Veoma mali broj ispitanika je imao stadijume T1a-T2a (5,6%), ali su imali veću zahvaćenost limfnih čvorova, dok je u grupi ispitanika sa T4b melanomom, kojih je bilo značajno više, polovina imala niži stadijum TNM-N. Analiza kliničko-patoloških i limfoscintigrafskih karakteristika melanoma kod 420 pacijenata podvrgnutih SLNB i kompletnoj disekciji limfnog basena, nakon potvrde metastaza melanoma pri SLNB, pokazala je da je veoma mali broj pacijenata sa T1 i T2 tumorom imao metastaze melanoma u regionalnim limfnim čvorovima, za razliku od viših T stadijuma bolesti, pri čemu je debljina melanoma bila jedan od značajnih prediktora SLNB pozitivnosti (216). Poznato je da se kod tankih melanoma (Breslow < 1mm) u oko 5-8% detektuju metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, kod melanoma srednje debljine do 15%, dok su šanse za zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova kod melanoma debljih od 4 mm veće od 40% (217).

Naši ispitanici koji su bili zaposleni imali su manju debljinu melanoma po Breslow-u, ali viši stadijum bolesti. Mandalà i saradnici (218) su analizirali podatke 1443 pacijenta lečenih od melanoma u kliničkom stadijumu I i II, sa akcentom na socijalnoekonomski status pacijenta (uključujući nivo edukacije i status zaposlenosti), pri čemu su pokazali da postoji povezanost sa debljinom melanoma po Breslow-u, u smislu nižeg socijalnoekonomskog statusa i debljeg melanoma, što nije pokazano u našoj ispitivanoj grupi. Međutim, iako su naši ispitanici koji su bili zaposleni imali tanji melanom, njihova bolest je bila u višem stadijumu zbog višeg TNM-N stadijuma.

Stariji ispitanici su imali veći stepen depresivnosti, a oni sa inicijalno većim stepenom depresivnosti imali su lošije opšte stanje, što je primećeno i na kontrolnom BDI skoru, pri čemu je kontrolni skor BDI bio povezan sa debljim melanomom naših ispitanika, što se može dovesti u vezu sa pojavom metastaza. Multicentrična studija Hartung-a i saradnika procenjivala je učestalost depresivnosti kod 4020 pacijenata sa dijagnostikovanim karcinomom, pri čemu je 67 ispitanika (2%) imalo dijagnozu melanoma, što odgovara incidenciji melanoma u odnosu na druge karcinome (219). Primenujući nemačku verziju PHQ-9 upitnika za procenu depresivnosti zaključili su da je rizik za nastanak depresivnosti kod pacijenata sa karcinomom 4 puta viši u odnosu na opštu populaciju, kao i da 24% pacijenata sa karcinomom ima znake depresivnosti (PHQ-9  $\geq$  10), međutim, pacijenti sa karcinomom prostate i melanomom imali su najniži nivo depresivnosti. Oko 15% pacijenata sa melanomom je imalo skor PHQ-9  $\geq$  10 (219). Drugi autori beleže učestalost simptoma depresivnosti kod pacijenata sa melanomom od 8% (220), čime svrstavaju melanom u karcinom sa nižim stepenom

depresivnosti. Povezanost stepena depresivnosti i ECOG PS-a kod pacijenata sa karcinomom pokazana je u studiji Wedding-a i saradnika (221), ali sa zaključkom da je većina promena u BDI skorovima povezana sa somatskim, a ne sa emocionalnim simptomima i može se pripisati pre ozbiljnosti maligne bolesti, što ide u prilog našeg zapažanja da je veći stepen depresivnosti na kontrolnom merenju bio povezan sa debljim melanomom i metastazama.

U našem istraživanju, stariji ispitanici su imali viši inicijalni i kontrolni LDH, viši kontrolni CRP, ali i niže inicijalne vrednosti vitamina D u serumu. Ispitanici koji su imali povišene vrednosti CRP-a na kontrolnom testiranju bili su lošijeg opšteg stanja. U već spomenutim studijama Fang-a i saradnika (116) i Deichmann-a i saradnika (117) povišene vrednosti CRP-a u plazmi su označene kao prognostički značajan pokazatelj progresije melanoma, odnosno pojave metastaza. Više kontrolne vrednosti CRP-a, kao i lošije opšte stanje kod naših ispitanika se može dovesti u vezu sa diseminacijom melanoma, što je slično rezultatima drugih istraživanja (222). U našoj grupi ispitanika niže kontrolne vrednosti vitamina D bile su značajno povezane sa većom debljinom melanoma po Breslow-u ( $p = 0,039$ ). I pored mnogih istraživanja vezanih za vitamin D i melanom, definitivna interakcija nivoa vitamina D u serumu i melanoma još uvek nije u potpunosti objašnjena (223). Činjenica je da je najvažniji izvor vitamina D izlaganje UV zračenju, ali sa druge strane, prekomerno izlaganje UV zračenju je jedan od značajnih faktora rizika za nastanak melanoma. Međutim, ne nastaju svi melanomi na delovima tela koji su izloženi UV zračenju jer i mnogobrojni drugi faktori učestvuju u melanogenezi. Smatra se da je korelacija nivoa vitamina D u serumu i melanoma različita kod melanoma nastalih na delovima tela izloženim suncu, u odnosu na pokrivene delove tela (224, 225). U istraživanjima Wyatt-a i saradnika (131) i Gambichler-a i saradnika (132) pokazano je da su pacijenti sa niskim vrednostima vitamina D u serumu imali veći rizik za nastanak debljeg melanoma, viši stadijum bolesti i lošiju prognozu. U studiji Newton Bishop i saradnika navodi se da je viši nivo 25(OH)D<sub>3</sub> povezan sa tanjim melanomom pri postavljanju dijagnoze i sa boljim preživljavanjem, nezavisno od debljine melanoma po Breslow-u (134), dok je u studiji Cattaruzza i saradnika primećeno da zdrava populacija generalno ima više nivoa vitamina D u odnosu na osobe sa melanomom, kao i da postoji negativna povezanost nivoa vitamina D i melanoma (226). Dalja istraživanja su takođe pokazala da je niži nivo vitamina D povezan sa većom debljim melanomom po Breslow-u, višim stadijumom bolesti, kao i sa negativnim prognostičkim markerima poput ulceracije i višeg mitotskog indeksa, lošije prognoze i kraćeg preživljavanja (227–229). Međutim, ima istraživanja koja navedene opservacije nisu potvrdila (230). U istraživanju Lombarda i saradnika su uključena 154 pacijenta sa melanomom slične prosečne starosti kao i naši ispitanici, pri čemu je oko 30% pacijenata imalo II i III klinički stadijum bolesti. Za razliku od naših ispitanika, dominantno je bio zastupljen površnošireći melanom, koji kod 85% pacijenata nije imao ulceraciju. U ovom istraživanju je potvrđena značajna povezanost niskog nivoa vitamina D samo sa melanomom debljim od 1 mm i prisutnim mitozama u ćelijama primarnog tumora (231).

Analiza skorova upitnika SF-36, FACT-M i BDI u odnosu na kvalitet života, pokazala je da se poređenjem inicijalnih i kontrolnih vrednosti primećuje poboljšanje kvaliteta života kod 57,7% naših ispitanika, mereno FACT-M upitnikom. Analizom ostalih upitnika beleži se delimična razlika tokom praćenja, međutim, nema većih oscilacija skorova koje bi dovele do statistički značajne razlike, pa bi se moglo zaključiti da su pacijenti imali uglavnom uravnotežen kvalitet života nakon perioda praćenja. Literaturni podaci o kvalitetu života pacijenata nakon primarnog hirurškog lečenja, koje je decenijama standardni terapijski pristup, nisu obimni, često su i kontroverzni. Poslednjih godina u svetu je terapijski standard primena adjuvantne target ili imunoterapije u stadijumu III melanoma tokom godine dana nakon primarnog hirurškog lečenja, te upravo populacija pacijenata tretirana hirurški i adjuvantnom terapijom postaje predmet mnogobrojnih istraživanja kvaliteta života. S obzirom na primenu adjuvantne terapije nakon primarnog hirurškog lečenja u NED stadijumu bolesti, kvalitet



života ovih pacijenata biva drugačiji u odnosu na našu ispitivanu grupu kod kojih ta terapija nije primenjivana jer nije standard lečenja melanoma stadijuma III u Srbiji (232, 233).

Sistematski pregled Hamela i saradnika (234) obuhvatio je analizu sedam različitih studija ispitivanja kvaliteta života pacijenata nakon hirurškog lečenja melanoma, od kojih je samo jedna bila prospektivna. Identifikovano je više faktora koji mogu imati uticaj na kvalitet života, međutim, rezultati između studija bili su nekonzistentni. U studijama ispitivanja kvaliteta života pacijenata obolelih od melanoma primenjuju se različiti generički i specifični merni instrumenti – upitnici, nekad samo jedan od njih, a češće više upitnika. U studijama različitog dizajna sa različitim brojem uključenih ispitanika, koji često nije veliki, period praćenja nakon primarnog hirurškog lečenja je različit, od nekoliko meseci do nekoliko godina, što može imati uticaja na poređenje rezultata među studijama (234, 235). Finski autori Heino i saradnici su analizirajući kvalitet života 981 pacijenta lečenog od melanoma, uz poređenje sa opštom populacijom, zaključili da tokom praćenja kvalitet života lečenih od melanoma nije bio lošiji u odnosu na opštu populaciju (236). Nemačka grupa autora (237) navodi da je kvalitet života obolelih od melanoma hirurški lečenih, bez znakova ponovne pojave bolesti tokom dve godine praćenja, komparabilan sa opštom populacijom, zaključujući da sama dijagnoza i hirurško lečenje melanoma ne moraju značajno pogoršati kvalitet života, dok drugi autori navode da kvalitet života ovih pacijenata može biti čak bolji u odnosu na opštu populaciju (234). Smatra se da se lošiji kvalitet života i percepcija sopstvenog zdravstvenog stanja najčešće primećuju u trenutku dijagnoze melanoma i u neposrednom periodu praćenja nakon hirurškog lečenja, na šta delimično ima uticaj pogoršanje fizičke komponente zdravlja, u smislu povećanog inteziteta bola koji može biti povezan sa hirurškim lečenjem, ali i smanjenjem nivoa energije, te povećanje menatalnog i fizičkog stresa koji utiče na socijalne aktivnosti (238, 239).

Tokom inicijalnog testiranja, 12,7% naših ispitanika je imalo znake i simptome depresivnosti merene BDI-om, uz registrovan porast na kontrolnom merenju (26,8%). Uticaj porasta stepena depresivnosti tokom perioda praćenja je zabeležen i u subdomenima korišćenih upitnika. Naime, beleži se ista dinamika, jer sa porastom stepena depresivnosti padaju skorovi subdomena upitnika, što može ići u prilog podatku da je 1/3 naših ispitanika tokom perioda praćenja razvila relaps bolesti. Navedenim rezultatima doprinosi i činjenica da su ispitanici imali visokorizični melanom te su tokom prve godine praćenja podvrgavani striktnim tromesečnim kontrolama, koje same po sebi nose neizvesnost, zabrinutost, strah od ponovne pojave bolesti i shodno tome sveukupno lošije raspoloženje. Kasparian i saradnici navode da oko 30% pacijenata sa melanomom u periodu dijagnostikovanja i neposrednog lečenja prijavljuje značajne emocionalne tegobe, posebno simptome depresivnosti i anksioznosti (170). Pri poređenju sa drugim karcinomima sličan nivo psihološke reakcije i simptoma depresivnosti prijavljuju i pacijenti sa karcinomom debelog creva i dojke, dok je viši nivo registrovan kod pacijenata obolelih od ginekoloških maligniteta i karcinoma prostate (240). Literaturni podaci o učestalosti depresivnosti kod pacijenata sa melanomom nisu konzistentni, prijavljen stepen depresivnosti se kreće od 6–28% kod ranijih stadijuma melanoma (241–243), dok neki drugi autori prijavljuju nižu učestalost i to 4–19% (244, 245). Da stepen depresivnosti nije statička kategorija pokazuju Beesley i saradnici, gde je 14% pacijenata imalo anksioznost i depresivnost povezanu sa melanomom pri dijagnozi, pri čemu je tokom perioda praćenja, odnosno nakon 6 meseci, registrovana kod samo 5% pacijenata, a u odsustvu relapsa melanoma (173). Rezultati našeg istraživanja pokazuju porast stepena depresivnosti tokom posmatranog vremenskog perioda. Nakon završenog primarnog hirurškog lečenja, tzv. akutne faze preživljavanja (engl. *acute survival*), sledi faza produženog preživljavanja (engl. *extended survival*) tokom koje više dominira strah od ponovne pojave bolesti, a mnogo manje lošije fizičko funkcionisanje koje bi bilo uzrokovano malignom bolešću ili eventualnim terapijama (168, 177, 246). U daljem toku praćenja pacijenata redovni kontrolni pregledi uz dijagnostičke procedure koje se sprovode, kao i promena životnog stila, mogu imati uticaja na perzistiranje psihološke reakcije i na



određen stepen depresivnosti. Da je viši stepen depresivnosti statistički značajno povezan sa lošijim kvalitetom života potvrđuje i studija nemačkih autora (247).

Primećeno je da je uzrast naših ispitanika bio u vezi i sa fizičkim i sa mentalnim kompozitnim skorom upitnika SF-36, kako na inicijalnom, tako i na kontrolnom testiranju, ali i sa inicijalnim i kontrolnim TQL SF-36 upitnika. Sa porastom godina života skorovi PHC i MHC su opadali, a povezanost je bila u rangu umerene. Najizraženija povezanost uzrasta naših ispitanika je zabeležena sa inicijalnim fizičkim kompozitnim skorom. U studiji holandskih autora ispitivan je kvalitet života 562 ispitanika kojima je dijagnostikovano melanom u prethodnih deset godina primenom SF-36 upitnika i upitnika o uticaju karcinoma na kvalitet života (engl. *Impact of Cancer (IOC) questionnaire*) (248). Pokazano je da je starija života dob bila jedna od varijabli koja je statistički negativno bila povezana sa PHC, kao i u našoj ispitivanoj grupi, što se može objasniti da sa porastom godina starosti i fizička komponenta kvaliteta života može da bude lošija, nevezano za dijagnostikovano melanom. Za razliku od našeg istraživanja, u navedenoj studiji nije pokazana negativna povezanost životne dobi i mentalne komponente kvaliteta života. Međutim, studija holandskih autora ispitivala je kvalitet života obolelih od melanoma u toku prethodnih deset godina od postavljanja dijagnoze, dok smo u našem istraživanju ispitanike pratili tokom godinu dana. Dužina vremena praćenja može imati uticaj na mentalnu komponentu kvaliteta života. Kvalitet života je promenljiva kategorija, uključujući i mentalnu komponentu koja vremenom može da se menja prateći razne kognitivne strategije koje pacijent primenjuje sa ciljem prilagođavanja na postavljenu dijagnozu maligne bolesti. Sučavajući se sa dijagnozom maligne bolesti, osoba može da menja stavove, standarde, pogled na život, verovanja, životne prioritete tokom dužeg vremenskog perioda, što može imati uticaja na mentalnu komponentu kvaliteta života (249, 250).

Najveći stepen povezanosti je primećen između domena SF-36 upitnika i skorova BDI, s tim da postoji jasna zavisnost od vremena, gde niski skor BDI, odnosno niži stepen depresivnosti, inicijalno jako blisko prati visoke rezultate u domenima SF-36 upitnika, tj. odgovara boljem kvalitetu života u vezi sa zdravljem, a niski kontrolni BDI, kontrolne domene PHC i MHC ( $r > 0,7$ ;  $p \leq 0,01$ ). Primećeno je da inicijalno depresivni pacijenti ostaju i na kontrolnom testiranju sa izvesnim stepenom depresivnosti, ali postoji tendencija porasta određenog broja pacijenata, što bi moglo da se poveže sa podatkom da je 1/3 pacijenata razvila relaps melanoma. U studiju preseka Vojvodić i saradnika (251), koja je istraživala depresivnost, anksioznost i kvalitet života, uključeno je 40 pacijenata lečenih od melanoma različitog kliničkog stadijuma u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Pokazano je da kvalitet života opada, a stepen depresivnosti raste sa višim stadijumom bolesti, odnosno sa napredovanjem melanoma. U ovom istraživanju stepen depresivnosti je bio prisutan u određenoj meri kod metastatske bolesti, ali u višem stepenu u odnosu na ranije stadijume (stadijum melanoma I i II), što je u skladu sa našim rezultatima.

Uočeno je da je ECOG PS  $\geq 1$  bio u vezi sa lošijom inicijalnom i kontrolnom fizičkom komponentom kvaliteta života, kao i sa inicijalnim i kontrolnim ukupnim kvalitetom života povezanim sa zdravljem, dok je prisustvo komorbiditeta kod naših ispitanika uslovljavalo niži inicijalni i kontrolni PHC skor, niži kontrolni MCH skor, kao i niže inicijalne i kontrolne vrednosti skora TQL upitnika SF-36, tj. lošiji kvalitet života povezan sa zdravljem. Naša grupa ispitanika podvrgnuta je hirurškoj terapiji melanoma bez drugih dodatnih vidova lečenja koji bi mogli značajnije uticati na ECOG PS, pri čemu podaci ukazuju da više od polovine osoba starijih od 50 godina obolelih od karcinoma ima bar jedan komorbiditet (252), a njihov broj se povećava sa povećanjem godina života. Više od trećine pacijenata sa karcinomom ima hipertenziju, ali i druge hronične bolesti (253). Mnoge studije ukazuju da je ukupno zdravstveno stanje u smislu boljeg ECOG PS-a, kao i odsustvo komorbiditeta ili prisutan manji broj, jedan od najznačajnijih pokazatelja uticaja melanoma na kvalitet života pri postavljanju dijagnoze bolesti. Kod osoba lošijeg ukupnog zdravstvenog stanja postoji veća verovatnoća da prijave značajniji uticaj melanoma na kvalitet života u odnosu na one pacijente čije je ukupno zdravstveno stanje bolje

(169, 177, 254). Mogli bi zaključiti da na povezanost lošijeg kvaliteta života sa lošijim ECOG PS nisu uticali samo dijagnoza melanoma i hirurško lečenje, već i prisutni komorbiditeti. Povezanost prisutnih komorbiditeta i kontrolnih skorova PHC i MHC se može objasniti perzistiranjem komorbiditeta koji tokom vremena mogu da se pogoršaju ili da se pojave novi, koji mogu da utiču ne samo na fizički već i na mentalni domen kvaliteta života. Slične rezultate beleže holanski autori (248) gde je potvrđena statistički značajna negativna povezanost komorbiditeta i fizičke i mentalne komponente kvaliteta života, ali i nemačka studija (255) koja je analizirala kvalitet života kod 664 osobe sa lokalizovanim melanomom i komorbiditetima zaključivši da prisustvo hroničnih bolesti ima značajniji uticaj na kvalitet života, nezavisno od dijagnostikovane maligne bolesti.

Naši ispitanici koji su bili zaposleni imali su bolji kvalitet života na kontrolnom testiranju, dok ova povezanost na inicijalnom testiranju nije pokazana, što se može dovesti u vezu sa tim da radni odnos ima značajan uticaj i na fizičku i na mentalnu komponentu kvaliteta života. Osećaj da su potrebni i korisni članovi društva, da imaju određenu materijalnu sigurnost i da su emocionalno ispunjeniji, ima značajne implikacije i na fizičko i na socijalno blagostanje, što je u skladu sa sličnim istraživanjima (169).

Prema rezultatima naše studije, negativna korelacija debljine melanoma po Breslow-u sa skorovima PHC, MHC i TQL na kontrolnom merenju (deblji melanoma je korelirao sa lošijim kvalitetom života) je bila očekivan rezultat jer je debljina melanoma po Breslow-u najznačajniji prognostički faktor za relaps bolesti, a iz toga proističe i negativna povezanost stadijuma TNM-T na kontrolnom merenju, pri čemu je statistička značajnost pokazana za domen mentalnog zdravlja, koje može biti narušeno saznanjem da se bolest ponovo pojavila. Sličan rezultat beležimo i sa mitozama čije je prisustvo u primarnom tumoru povezano sa pogoršanjem mentalne komponente kvaliteta života na kontrolnom testiranju. Mitoze, debljinu melanoma po Breslow-u i stadijum TNM-T možemo posmatrati objedinjeno jer su to sve karakteristike melanoma koje su od značaja za relaps bolesti (256). Čini se da danas obolele osobe o svojoj bolesti znaju mnogo više nego pre, mogu da dođu do različitih informacija putem interneta i raznih elektronskih aplikacija, a svakako da dobijaju i informacije od lekara, te im nisu nepoznati detaljni podaci o histopatološkim karakteristikama melanoma od koga boluju i povezanost različitih parametara sa mogućim relapsom bolesti. Time bi mogli objasniti pad skora MHC, odnosno lošiju mentalnu komponentu kvaliteta života na kontrolnom testiranju, jer pacijenti mogu imati čitav spektar tegoba poput brige, straha, potištenosti, napetosti u očekivanju kontrolnih dijagnostičkih pregleda sa ciljem isključenja ili potvrde relapsa melanoma (235). Povezanost metastaza kod naših ispitanika sa padom skorova domena fizičkog i mentalnog zdravlja, ali i ukupnog skora SF-36 upitnika na kontrolnom testiranju ukazuje na pogoršanje kvaliteta života sa pojavom metastatske bolesti, što je pokazano i u drugim istraživanjima (257).

Inicijalne i kontrolne povišene vrednost LDH, jednog od prognostičkih faktora za relaps bolesti (108), su negativno korelirale sa kontrolnim vrednostima skora PHC, što se može dovesti u vezu sa prethodnom opservacijom. Samo su kontrolne vrednosti CRP-a bile povezane za kompozitnim skorovima SF-36 upitnika jer je kod najvećeg broja pacijenata inicijalni CRP bio u referentnim vrednostima, a pacijenti sa povišenim vrednostima CRP-a na kontroli najverovatnije su imali relaps, lošije opšte stanje i lošiji kvalitet života (116). Vrednosti vitamina D su pokazale značajnu povezanost sa skorovima oba domena kvaliteta života u trenutku merenja, inicijalno više vrednosti vitamina D su ukazivale na više skorove SF-36 upitnika, tj. na bolji kvalitet života povezan sa zdravljem, što se vidi i na kontrolnom testiranju. Određen broj ispitanika koji je imao više vrednosti vitamina D na inicijalnom testiranju nije zadržao te vrednosti i na kontrolnom testiranju, ali je kvalitet života pratio evoluciju izmena tih vrednosti, odnosno sa padom nivoa vitamina D registrovao se lošiji kvalitet života. Dobro je poznato da je jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak melanoma nekontrolisano izlaganje UV zračenju, bilo prirodnom ili veštačkom (58–60). Nakon hirurškog lečenja melanoma, veliki broj pacijenta, suočen sa navedenom činjenicom, ali i sa poznatim podatkom o riziku za razvoj novog

melanoma, značajno menja svoj stil života, ne izlaže se sunčevom zračenju, često ograničava odlazak na godišnje odmore ili izlete, što se odražava na njihov svakodnevni život, porodično okruženje, druženje sa prijateljima ili bliskim osobama, ali se odražava i na njegovo fizičko i socijalno blagostanje. Studija Weitman-a i saradnika koja je uključila pacijente sa melanomom, od kojih je 95% bilo u stadijumima IIIB i IIIC, pokazala je da pacijenti imaju probleme sa emocionalnim blagostanjem (41%), uključujući zabrinutost, strah, osećaj sramote, razmišljanja o smrti, ali i značajno ograničenje načina života i svakodnevnih aktivnosti (21%), uključujući opšte funkcionisanje, fizičko funkcionisanje, razonodu, društvene aktivnosti, pa čak i ličnu negu. Oko 20% pacijenata je izmenilo način života, u smislu promene načina odevanja, povećane upotrebe lekova protiv bolova i povećane upotrebe krema sa zaštitnim UV faktorima (258).

U našem istraživanju mlađi ispitanici su imali bolji kvalitet života povezan sa melanomom inicijalno meren FACT-G skalom, što može proisteći iz boljeg opšteg stanja ispitanika mlađe životne dobi, ali i mogućeg manjeg broja prisutnih komorbiditeta, a slične opservacije proističu iz istraživanja Schlesinger-Raab i saradnika (237). Inicijalno viši BDI skor je pokazao jaku korelaciju sa svim domenima FACT-G, FACT-MMS i FACT-M, u smislu da viši stepen depresivnosti korelira sa lošijim kvalitetom života merenim upitnikom FACT-M, a primećeno je da su ispitanici koji su inicijalno imali lošiji kvalitet života imali i veći stepen depresivnosti meren BDI tokom perioda praćenja. Kontrolni FACT-M je jedini imao visoku negativnu korelaciju sa BDI skorovima bez obzira kada je rađen, što može da sugerise da je veoma dobar pokazatelj verovatnoće depresivnosti kod osoba sa melanomom.

Povezanost lošijeg kvaliteta života na kontrolnom testiranju, merenog FACT-M upitnikom, sa debljinom melanoma kao značajnim prognostičkim faktorom za pojavu relapsa bolesti, može se slično objasniti kao i u slučaju procene kvaliteta života primenom upitnika SF-36. Veoma značajno zapažanje je da je pojava metastatske bolesti tokom perioda praćenja uslovlila značajno pogoršanje kvaliteta života merenog FACT-M upitnikom ( $p = 0,000$ ). Autori iz MD Anderson centra za rak u Hjustonu ispitivali su kvalitet života obolelih od melanoma u odnosu na stadijum bolesti. U njihovom istraživanju pacijenti su popunjavali FACT-M upitnik na početku istraživanja i najmanje još jednom tokom 12 meseci. Pokazano je da je tokom praćenja kvalitet života pacijenata stadijuma I melanoma bio bolji, dok je kvalitet života pacijenta koji su razvili metastaze, odnosno stadijum IV bolesti, bio lošiji. Tokom perioda praćenja osobe kod kojih je potvrđena metastatska bolest imale su statistički značajano veći rizik za pogoršanje kvaliteta života u odnosu na one čiji je melanom bio u stadijumu I (259).

Prateći laboratorijske analize kod naših ispitanika primećeno je da je porast kontrolnih vrednosti LDH bio povezan sa padom skora FACT-M upitnika na kontrolnom merenju, a slična opservacija zabeležena je vezano i za vrednosti CRP-a. Porast kontrolnih vrednosti LDH i CRP-a kao mogućih prediktora progresije bolesti (110, 116, 260) može se dovesti u vezu sa diseminacijom melanoma. U kohorti ispitanika ( $n = 115$ ) koja je bila predmet istraživanju Fang-a i saradnika pokazano je da je porast vrednosti CRP-a tokom vremena praćenja kod pacijenata sa melanomom statistički visoko povezana sa progresijom bolesti u odnosu na neprogresivnu bolest (116), pri čemu je u našoj studiji uočeno pogoršanje kvaliteta života sa pojavom metastaza u periodu praćenja.

Inicijalni i kontrolni stepen depresivnosti naših ispitanika je uticao na dinamiku promena ukupnog TQL skora upitnika SF-36 i FACT-M skora nakon perioda praćenja. Primećeno je da je niski inicijalni skor BDI u vezi sa većim pogoršanjem kvaliteta života merenog upitnicima SF-36 i FACT-M, a najverovantije zbog toga što je jedan broj pacijenata inicijalno imao veći stepen depresivnosti, koji je negativno korelirao samo sa inicijalnim skorom. Međutim, tokom praćenja, poboljšanje kvalitet života je koreliralo sa manje simptoma depresivnosti, što je u skladu sa drugim istraživanjima (173). Kontrolni skor BDI je bolje oslikavao krajnji ishod i zapazili smo da su oni ispitanici koji su imali niži stepen depresivnosti imali bolji kvalitet života. Manja debljina melanoma po Breslow-u je korelirala samo sa poboljšanjem kvaliteta života merenog upitnikom SF-36 tokom vremena praćenja, što se može

dovesti u vezu sa odsustvom pojave metastaza. Pokazano je da je pojava recidiva i metastaza dovela do manjih izmena u kvalitetu života, što ukazuje da se kvalitet života kod ispitanika kod kojih se bolest ponovo javila tokom vremena praćenja pogoršavao, što navode Waldmann i saradnici (257). Rezultati sistematskog pregleda Hemel-a i saradnika takođe ukazuju na to da pogoršanje statusa bolesti, odnosno diseminacija melanoma, vodi ka pogoršanju, kako fizičke i mentalne komponente, tako i ukupnog kvaliteta života (234).

Primitili smo da su i inicijalne i kontrolne visoke vrednosti LDH povezane sa razlikom skorova TQL upitnika SF-36 i FACT-M-a u smislu lošijeg skora na kontrolnom merenju pri porastu vrednosti LDH. Kod pacijenata koji su imali povišene vrednosti LDH na inicijalnom i kontrolnom merenju kvalitet života je bio lošiji, što je u skladu sa našim opservacijama. Slično je primećeno i za vrednosti CRP-a. Naime, više vrednosti CRP-a povezane su sa lošijim kvalitetom života, odnosno sa pogoršanjem skorova FACT-M što može, ali i ne mora biti povezano sa pojavom metastaza melanoma. Kontrolne vrednosti vitamina D su rasle sa poboljšanjem FACT-M skorova tokom praćenja, što znači da su pacijenti sa boljim kvalitetom života imali više vrednosti vitamina D na kontrolnom testiranju. Kao što je već spomenuto, autori većeg broja istraživanja navode povezanost nižih vrednosti vitamina D i lošije prognoze melanoma, a indirektno i lošijeg kvaliteta života (134,261,262), pa bi se moglo zaključiti da povezanost viših vrednosti vitamina D na kontrolnom testiranju sa boljim kvalitetom života proističe iz odusustva relapsa bolesti.

U našem istraživanju identifikovali smo faktore koji su značajni za predikciju kvaliteta života merenog generičkim upitnikom SF-36 i srpskom verzijom upitnika FACT-M kod osoba sa visokorizičnim melanomom kože. Osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa melanomom imale su veće pogoršanje opšteg kvaliteta života povezanog sa zdravljem, što je, uzveši u obzir prethodne rezultate, bilo i očekivano.

Pokazano je da je stepen depresivnosti meren BDI jedan od najznačajnijih prediktora inicijalnog i kontrolnog TQL skora SF-36 upitnika. Kvalitet života povezan sa zdravljem je bio bolji, ako su ispitanici imali niži BDI skor, tj. manje depresivnih simptoma. Osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem imale su veće pogoršanje depresivnih simptoma. Istovetan rezultat zabeležen je i za inicijalni i kontrolni skor FACT-M upitnika, odnosno razliku skorova FACT-M upitnika, kao i za inicijalne FACT-G i FACT-MSS skale. Sa povećanjem stepena depresivnosti, tj. sa razvojem više simptoma depresivnosti tokom praćenja, kvalitet života meren FACT-M upitnikom je bio lošiji. Analizirajući prediktore kvaliteta života kod 561 osobe četiri godine nakon dijagnostikovanja melanoma, nemački autori su zaključili da je stepen depresivnosti viši u odnosu na opštu populaciju, pri čemu je značajan prediktor lošijeg kvaliteta života osoba obolelih od melanoma (247).

Opšte stanje ispitanika prikazano kroz ECOG PS je pokazalo značajnu predikciju inicijalnog TQL skora, što je u skladu sa rezultatima sličnih istraživanja (169, 177, 254, 263) u kojima je pokazano da su ukupno zdravstveno stanje i lošiji ECOG PS značajan prediktor ukupnog kvaliteta života.

Inicijalne vrednosti serumskog vitamina D su bile dobar prediktor inicijalnog kvaliteta života naših ispitanika, merenog upitnicima SF-36 i FACT-M, uključujući i kompozitne skorove fizičkog i mentalnog zdravlja, tj. kvalitet života je bio bolji ukoliko su ispitanici imali više inicijalne vrednosti vitamina D u serumu. Pozitivna predikcija primećena je i za inicijalni skor FACT-G skale. Povezanost između vrednosti vitamina D u serumu i kvaliteta života su ispitivane u različitim populacijama, poput starijih osoba (264), osoba sa zdravstvenim problemima različite životne dobi (265, 266), kao i kod postmenopausalnih žena (267). S obzirom na ulogu vitamina D u organizmu, istraživanja sugerišu pozitivnu povezanost nivoa vitamina D i kvaliteta života (265, 268, 269), mada su rezultati nekonzistentni upravo zbog različite populacije pacijenata, ali i primene različitih instrumenata za merenje kvaliteta života. Vezano za onkološke pacijente, neka istraživanja potvrđuju povezanost boljeg kvaliteta života osoba sa kolorektalnim karcinomom i viših vrednosti vitamina D (270), kao i kod žena obolelih od karcinoma dojke (271). Pozitivan prediktivni značaj viših inicijalnih vrednosti vitamina D

na ukupan kvalitet života naših ispitanika može se dovesti u vezu ne samo sa uticajem na opšte zdravstveno stanje, već i na činjenicu da oni još uvek nisu promenili životni stil vezan, pre svega, za zaštitu od UV zračenja, pri čemu je promena stila života od značaja za svakodnevne socijalne i profesionalne aktivnosti (176), kao i za fizičko i mentalno blagostanje (205).

Ukoliko poredimo prediktore inicijalnog i kontrolnog TQL skora i inicijalnog i kontrolnog ukupnog skora upitnika FACT-M, zapaža se da su neke varijable poput stepena depresivnosti, prediktori i kvaliteta života u vezi sa zdravljem i kvaliteta života u vezi sa melanomom kod naših ispitanika. Međutim, kod naših ispitanika osobine melanoma (debljina melanoma i pojava metastaza) imaju daleko veći značaj za predikciju kontrolnog TQL skora upitnika SF-36 pri čemu one direktno uslovljavaju relaps bolesti, a sa tim i lošiji kvalitet života. Sličana opservacija se odnosi i na promene kvaliteta života merenog SF-36 upitnikom gde su stadijum bolesti i pojava metastaza značajan prediktor pogoršanja kvaliteta života naših ispitanika, što je pokazano i FACT-M upitnikom, gde je pojava metastaza uzrokovala pogoršanje kvaliteta života.

U našem istraživanju pokazano je da su ispitanici koji su bili zaposleni imali bolji kvalitet života na kontrolnom testiranju. Zaposlenje je identifikovano kao pozitivan prediktor kvaliteta života merenog upitnikom SF-36 na kontrolnom merenju, što je u skladu sa istraživanjem Lehta i saradnika (169), pri čemu neka druga istraživanja, poput studije brazilskih autora Barbata i saradnika, to ne potvrđuju (174).

Analiza prediktora kvaliteta života u našoj kohorti ispitanika pokazala je da su kontrolne vrednosti CRP-a negativan prediktor kontrolnog fizičkog i mentalnog kompozitnog skora upitnika SF-36, ukupnog TQL skora, kao i kontrolnog FACT-M skora i razlike FACT-M skora. Navedeni podaci dovode u vezu povećanje vrednosti CRP sa lošijim kvalitetom života koji je i potvrđen kod pacijenata sa metastazama. U prilog tome bi mogli ići prethodno navedeni literaturni podaci da je CRP nezavisni prognostički faktor za progresiju melanoma, uzevši u obzir značajnu povezanost sa opštim preživljavanjem i melanom specifičnim preživljavanjem (116). Praćenje vrednosti CRP-a u NED stadijumu melanoma moglo bi imati veći značaj za procenu rizika za relaps bolesti u odnosu na LDH (117).

Kvalitet života naših ispitanika, posmatran kroz fizičku komponentu, bio je bolji ukoliko su ispitanici bili višeg stepena obrazovanja. Najčešće je niži nivo obrazovanja povezan sa težim fizičkim radom tokom života, što može imati negativan uticaj na fizičko blagostanje, međutim, neka istraživanja ne potvrđuju to zapažanje (234).

Gojazniji ispitanici imali su lošiji inicijalni kvalitet života meren upitnikom FACT-G. Ovaj podatak je zanimljiv jer je dobro poznato da kod onkoloških bolesnika BMI ima uglavnom pozitivnu prediktivnu vrednost za opšte stanje pacijenta, fizičko stanje i preživljavanje (272–274). Uzevši u obzir da su naši ispitanici inicijalno imali samo lokalnu bolest koja je hirurškim lečenjem uklonjena, mogli bi zaključiti da ovakav podatak više odgovara opštoj, nego onkološkoj populaciji (275). Pri tome, primećeno je da BMI nema uticaja na FACT-G skor na kontrolnom testiranju, kada se pojavljuje relaps bolesti. Viši BMI najverovantije poprima pozitivan uticaj na opšte stanje pacijenta, međutim, nije statistički potvrđeno.

FACT-MSS na kontrolnom merenju je bio viši, tj. bolji ako su naši ispitanici imali niži stadijum melanoma, što može da ukaže da su određeni ispitanici imali neke posledice inicijalnog hirurškog lečenja melanoma. Podaci pokazuju da je učestalost postoperativnih komplikacija (krvavljenje, infekcija, limfedem, itd.) nakon SLNB između 4,6–10,1% (276, 277), pri čemu je kod pacijenata koji nakon SLNB budu podvrgnuti i disekciji limfnog basena zabeležena viša učestalost komplikacija (278, 279). Farlow i saradnici (280) navode neuropatiju i oštećenje struktura vrata nakon kompletne disekcije limfnog basena vrata zbog melanoma lokalizovanog u tom regionu, pri čemu navedene komplikacije nisu značajnije uticale na kvalitet života ispitanika. Oticanje ekstremiteta, limfedem, je jedna od komplikacija koja se sreće nakon disekcije limfnih basena i koja perzistira tokom perioda praćenja

(281). Pacijenti sa limfedemom ekstremiteta prijavljuju simptome poput umora, bola i nelagodnosti, što može imati uticaja na fizičko funkcionisanje, ali i na mentalni status. Studija danskih autora ispitala je kvalitet života kod 431 pacijenta sa melanomom podvrnutih WLE i SLNB, sa ili bez kompletne disekcije limfnih čvorova aksile ili ingvinuma sa fokusom na limfedem. Pacijenti nisu imali relaps bolesti niti su lečeni adjuvantnom terapijom. Limfedem ekstremiteta je dijagnostikovao kod 25% pacijenata i imalo je značajan negativan uticaj na domene kvaliteta života (282).

Jedan od ciljeva naše studije praćenja ispitanika obolelih od visokorizičnog melanoma kože tokom godine dana nakon primarnog hirurškog lečenja bila je procena ishoda bolesti i prognostičkih faktora za pojavu recidiva i metastaza.

Dobro je poznato da je melanom tumor visokog malignog potencijala i visoke stope smrtnosti u uznapredovaloj bolesti. Iako nove terapijske strategije primene target i imunoterapije daju optimističke nade u produžavanje preživljavanja ovih bolesnika, od ključnog značaja ostaje rano otkrivanje melanoma i postavljanje dijagnoze u ranim fazama bolesti, u stadijumu, tzv. tanjih melanoma (Breslow < 1 mm) koji pri inicijalnoj prezentaciji nemaju diseminaciju bolesti u regionalne limfne čvorove (stadijum I i II), ali i identifikacija onih pacijenata koji su pod visokim rizikom za relaps bolesti i to pre svega metastatske faze (283).

Melanom metastazira limfogenim i hematogenim putem. Najčešća su tri puta metastaziranja i to: in transit i satelitske meta promene do 2 cm od primarnog tumora, ili su to metastaze u mekim tkivima između primarnog tumora i sentinel limfnog čvora ili regionalne metastaze, te potom udaljene metastaze (284). Najčešće mesto prvog relapsa bolesti je lokalni recidiv i/ili in transit metastaze u mekim tkivima i to kod 20–28% pacijenata, kod četvrtine pacijenata se registruje diseminacija bolesti u regionalne limfne čvorove, dok se kod 15–50% registruju udaljene metastaze (285).

U našoj grupi ispitanika tokom godinu dana praćenja, recidiv bolesti i metastaze su detektovane u oko 1/3 pacijenata. Mnogo manji broj (7,4%) je razvio recidiv bolesti, koji je u našem istraživanju definisan kao ponovna pojava bolesti na mestu operacije melanoma ili pojava regionalne patološke limfadenopatije na mestu SLNB. Kod većeg broja (23,5%) ispitanika detektovane su udaljene metastaze. I pored činjenice da je naša kohorta ispitanika imala visokorizični melanom pri dijagnozi bolesti, odnosno da u ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa ranim stadijumom melanoma, ovaj procenat se sa kliničkog aspekta, čini visokim, što samo potvrđuje agresivnost i maligni potencijal melanoma. Dodatno, recidiv i metastaze kod naših ispitanika su detektovani unutar samo jedne godine praćenja od dijagnostikovanja bolesti, pri čemu literaturni podaci ukazuju da se najveća stopa recidiva i/ili udaljenih metastaza melanoma registruje unutar 2-3 godine od primarnog, hirurškog lečenja, pri čemu je ranije vreme relapsa povezano sa višim stadijumom bolesti pri dijagnozi (286, 287). Retrospektivna analiza podataka 7338 pacijenata sa primarnim melanomom kože nakon primarnog hirurškog lečenja, u periodu 1976–2008. godine u Nemačkoj pokazala je da je relaps bolesti registrovan u 1078 ispitanika, pri čemu je medijana vremena do pojave udaljenih metastaza bila 40,5 meseci kod žena i 33 meseca kod muškaraca (288).

Potvrda agresivnosti melanoma u ispitivanoj populaciji doprinosi i činjenica da je više od polovine ispitanika koji su razvili metastatsku bolest imalo metastaze u jetri i u CNS-u, a dobro je poznato da takva lokalizacija metastaza, ne samo kod melanoma, već uopšte kod onkoloških bolesti prognozu čini značajno lošijom (289).

Decenijama unazad ispituju se razni prognostički faktori, poput histomorfoloških karakteristika melanoma, demografskih karakteristika pacijenta (pol, starost), lokalizacije i tipa melanoma, pa do imunoloških, genetskih i molekularnih karakteristika za relaps bolesti, od kojih su mnogi i potvrđeni u istraživanjima. Ono što je nedvosmisleno utvrđeno jeste da su histomorfološke karakteristike melanoma najvažniji prognostički faktor za relaps bolesti, a pre svega parametri poput debljine melanoma po Breslow-u, postojanja ulceracije, kao i zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova.



Analiza karakternistika melanoma u našoj ispitivanoj populaciji pokazala je da se i dalje dijagnostikuju, tzv. debeli melanomi. Preko 70% naših pacijenata je imalo melanom u stadijumu T4, što samu bolest čini prognostički lošijom (290). I pored visokog procenta detektovanih debelih melanoma, ovi podaci, ipak ne daju egzaktnu procenu, s obzirom da u ovo istraživanje nisu uključeni pacijenti sa ranijim stadijumima melanoma, pre svega IIA i IIB. Istraživanje sprovedeno u Vojnomedicinskoj akademiji, u jednom od referentnih centara za lečenje melanoma u Srbiji, u periodu 2005–2010. godine, uključilo je pacijente svih kliničkih stadijuma melanoma kože i pokazano je da je medijana debljine melanoma po Breslow-u bila 3 mm (0,1-25 mm), kao i da je 31,95% pacijenata imalo melanom deblji od 4 mm (291).

U studiji brazilskih autora Cherobin-a i saradnika, retrospektivno su analizirani podaci 514 pacijenata sa dijagnostikovanom melanom kože, u periodu 1995–2012. godine. U ispitivanoj kohorti bilo je više muškaraca, a najčešća lokalizacija melanoma kože je bio trup, što je u saglasnosti i sa našim podacima. Histološki je najzastupljeniji bio površno šireći melanom, za razliku od naše grupe pacijenata gde je u više od polovine potvrđeno postojanje nodularnog melanoma. Značajno je istaći da je u brazilskoj studiji gotovo polovina ispitanika imala melanom tanji od 1 mm, dok je kod samo 8,6% ispitanika registrovan melanom deblji od 4 mm, a 13,6% ispitanika je imalo ulceraciju u inicijalnom histopatološkom nalazu. U našoj ispitivanoj populaciji preko 70% pacijenata je imalo T4 stadijum melanoma, pri čemu se mora naglasiti da je naša ispitivana populacija imala visokorizični melanom kože, stadijum IIC–III, dok se precizini TNM stadijumi melanoma u brazilskoj studiji ne navode. Autori su zaključili da muški pol, debljina po Breslow-u > 4 mm, nodularni tip i prisustvo ulceracije predstavljaju faktore rizika za relaps melanoma (87). Sa druge strane, epidemiološki podaci pokazuju da je odnos reverzan u pogledu debljine melanoma po Breslow-u u nordijskim i u zemljama zapadne Evrope, gde se dijagnostikuje 60-70% tankih melanoma čija bi prognoza trebalo da bude povoljnija (16, 17).

Analizirajući razlike u karakteristikama melanoma, poput vrste, lokalizacije melanoma, TNM, TNM-T i TNM-N stadijuma, te ostale histomorfološke karakteristike melanoma, potvrdili smo da su naši ispitanici koju su razvili udaljene metastaze tokom perioda praćenja češće imali deblji melanom, odnosno viši TNM-T stadijum ( $p = 0,019$ ), što je u skladu sa prethodno navedenim podacima.

U našem istraživanju nije primećena razlika u socio-demografskim karakteristikama (pol, uzrast, stepen obrazovanja i bračni status) i parametrima zdravstvenog statusa (ECOG PS, prisustvo komorbiditeta, BMI) ispitanika na početku praćenja, u odnosu na pojavu recidiva tokom perioda praćenja između onih kod kojih je potvrđen recidiv bolesti i onih kod kojih nije potvrđen. Razlika u karakteristikama melanoma poput vrste, lokalizacije i TNM stadijuma, kao i histomorfoloških karakteristika melanoma na početku praćenja, kod pacijenta koji nisu razvili recidiv i kod onih kod kojih je potvrđen recidiv bolesti tokom perioda praćenja, takođe nije uočena. Prateći biohemijske parametre na početku praćenja i to vrednosti LDH, CRP i vitamina D, kao i sezonu merenja vitamina D (zima i leto), nismo potvrdili razliku među osobama koje nisu razvile i onih koji su razvili recidiv melanoma.

Multivarijantna statistička analiza je primenjena za analizu faktora povezanih sa pojavom recidiva melanoma. Postojanje ulceracije na inicijalnom merenju predstavljalo je značajan prediktor za nastanak recidiva melanoma. Iako je kod malog broja ispitanika u ovom istraživanju potvrđen recidiv bolesti (6 pacijenta), ulceracija je postojala kod polovine.

Kao i kod recidiva, primećeno je da je postojanje ulceracije pri dijagnozi bilo statistički značajno češće kod ispitanika koji su razvili metastaze tokom perioda praćenja u odnosu na one kod kojih metastaze nisu potvrđene. Ovakvi rezultati su bili očekivani i u saglasnosti su sa podacima iz literature. Pre više od četrdeset godina Balch i saradnici su pokazali da je postojanje ulceracije nezavistan prognostički faktor povezan sa višim rizikom od relapsa bolesti i smrtnog ishoda obolelih od melanoma (99), što su mnogobrojna kasnija istraživanja potvrdila (81,87). Ulceracija je nezavisan i

negativan prognostički faktor čije je prisustvo povezano za statistički značajno kraćim preživljavanjem unutar bilo kog TNM-T stadijuma i dugi niz godina sastavni je deo AJCC TNM klasifikacija melanoma (32). U već spomenutoj studiji brazilskih autora ulceracija je označena kao jedan od faktora rizikaza relaps melanoma, odnosno razvoj metastaza nakon primarnog lečenja (87), pri čemu podaci pokazuju da je petogodišnje preživljavanje pacijenata sa lokalizovanim melanomom koji ima ulceraciju 55%, u odnosu na neulcerisan melanom gde je 80% (81).

Pored debljine melanoma po Breslow-u, odnosno TNM-T stadijuma i postojanja ulceracije gde je sa statističkom značajnošću pokazana povezanost sa pojavom metastaza tokom perioda praćenja, primećeno je da su ispitanici koji su razvili udaljene metastaze imali viši TNM-N, odnosno veći broj zahvaćenih limfnih čvorova ( $p = 0,001$ ). S obzirom da je pokazano da su TNM-T i TNM-N u okviru TNM klasifikacije varijable povezane sa pojavom metastaza, logičan je bio i rezultat koji pokazuje statistički značajnu povezanost TNM stadijuma sa pojavom metastaza ( $p = 0,003$ ).

U našoj studiji, muški pol ( $p = 0,039$ ) i TNM-N, odnosno zahvaćenost većeg broja limfnih čvorova ( $p = 0,001$ ) pri inicijalnoj dijagnozi bili su značajni prediktori pojave udaljenih metastaza nakon perioda praćenja. Navedeni podaci su bili očekivani. Treći klinički stadijum, koji po definiciji označava stadijum bolesti sa zahvaćenošću regionalnih limfnih čvorova, gde veća zahvaćenost limfnih čvorova označava i viši stadijum, je veoma heterogen u pogledu petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja koje opada sa porastom stadijuma. U našoj ispitivanoj grupi, stadijum III melanoma potvrđen je u više od 2/3 ispitanika, pri čemu je metastatska bolest tokom perioda praćenja registrovana kod gotovo 70% pacijenata stadijuma IIIC. Uz činjenicu da je ispitanika u stadijumu IIIA bilo veoma malo, samo kod jednog (5,4%) su detektovane metastaze tokom praćenja, dok je kod 15,3% ispitanika sa stadijumom IIC potvrđena metastatska bolest tokom perioda praćenja. Poznato je da stadijum IIIA može imati bolju prognozu od stadijuma IIC i pored toga što ima zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, jer je debljina primarnog melanoma često nižeg stadijuma u okviru stadijuma IIIA (32). Tokom perioda praćenja rizik za limfogeno metastaziranje raste 1,5 puta ukoliko je metastaza melanoma detektovana u više od jednog limfnog čvora pri SLNB, dok je rizik za hematogenu diseminaciju čak i viši (292).

Mnogobrojni literaturni podaci su potvrdili da osobe muškog pola imaju veći rizik za relaps bolesti nakon primarnog lečenja, pri čemu ženski pol ima bolju prognozu čak i u slučaju dijagnostikovanog III stadijuma melanoma (86, 93–96, 98). Analizirajući podatke preko 7000 pacijenata nakon primarnog lečenja melanoma, Mervić i saradnici zaključuju da muškarci imaju veću šansu za razvoj metastatske bolesti, pri čemu posmatrano vremenski, metastatska bolest se kod ženskog pola detektuje kasnije tokom praćenja u odnosu na muškarce (288). De Vries sa saradnicima je zaključio da muškarci oboleli od melanoma kože imaju oko dva puta veći rizik za smrtni ishod od žena (podaci prilagođeni na druge poznate faktore rizika, kao što su uzrast, mesto primarnog melanoma i debljina po Breslow-u) (278). U našoj studiji pokazana je statistički značajna povezanost muškog pola sa pojavom metastaza tokom jednogodišnjeg praćenja ( $p = 0,039$ ). Rizik za razvoj metastaza kod muškog pola je bio 6,7 puta veći u odnosu na ženski pol.

U više od polovine muškaraca melanom je bio lokalizovan na trupu, dok je kod žena gotovo podjednako bio lokalizovan na trupu i na donjim ekstremitetima. Zapaženo je da je samo 8,6% pacijenata imalo bazične vrednosti vitamina D u serumu iznad 30 ng/ml, dok je 12,5% imalo apsolutni nedostatak vitamina D. Međutim, za navedene varijable, kao i za ostale varijable koje smo pratili tokom ispitivanja kao potencijalne prognostičke faktore, poput životne dobi, BMI, tipa melanoma, vrednosti LDH i CRP-a, nije pokazana statistički značajna povezanost sa pojavom recidiva i metastaza.

Naša studija ima određena ograničenja. Prvo, tokom procene psihometrijskih karakteristika upitnika FACT-M v4 na srpskom jeziku nije izvedena pouzdanost ponovnog testa, a nedostatak studija validacije ograničava poređenje naših rezultata sa različitim studijskim grupama. U studiju su uglavnom bili uključeni pacijenti u NED stadijumu bolesti, što bismo izdvojili i kao prednost, jer je



manje istraživanja usmereno na pacijente u NED stadijumu bolesti. Iako smo uzeli u obzir učestalost pacijenata sa visokorizičnim melanomom u našoj ustanovi da bismo izračunali veličinu uzorka i uprkos velikoj post-hoc studijskoj snazi, naša studija je ograničena malom veličinom uzorka koja zavisi od stopa incidencije visokorizičnog melanoma u Srbiji. Zbog malog uzorka, dalja stratifikacija pacijenata prema različitim stadijumima bolesti i podstadijumima ili drugim karakteristikama smanjila bi statističku snagu, što bi moglo da bude predmet daljih istraživanja. Neki autori smatraju da manja veličina uzorka nije dovoljna za sprovođenje EFA i CFA, dok drugi autori sugerišu da uporedna analiza podataka koji se razlikuju po veličini uglavnom ne daje suštinske razlike u metričkim svojstvima upitnika (293).

Drugo, istraživanje je sprovedeno u jednom od više referentnih centara za lečenje melanoma u Srbiji, čime je obuhvaćen samo deo osoba sa dijagnostikovanim visokorizičnim melanomom kože. Dobijeni su značajni podaci vezani za kvalitet života, kao i prognostički faktori za pojavu recidiva i metastaza, pri čemu se, treba naglasiti, veoma veliki broj pacijenata obolelih od melanoma leći u IORS-u. Međutim, sprovođenje istraživanja u jednom centru otežava generalizaciju rezultata na celu populaciju pacijenata sa visokorizičnim melanomom u našoj zemlji.

Treće, rezultati vezani za merenje kvaliteta života dobijeni su na osnovu upitnika samoprocene i iskaza koji u velikoj meri zavise od motivisanosti i iskrenosti ispitanika uz mogućnost davanja socijalno prihvatljivih odgovora. Potcenjivanje ili precenjivanje sopstvene percepcije fizičkog i/ili mentalnog zdravlja i ukupnog kvaliteta života od strane ispitanika, potencijalno može dati iskrivljene rezultate. Takođe, postojao je i problem osipanja ispitanika, koji je jedan od značajnih nedostataka prospektivnih kohortnih studija.

Četvrto, poređenje naših rezultata sa literaturnim otežava činjenica da studija usmerenih na istraživanje ovako homogene grupe kao što je naša nema mnogo, pri čemu, između studija koje se bave kvalitetom života osoba sa melanomom postoje metodološke razlike, različiti broj ispitanika, dužina praćenja kao i heterogenost kriterijuma uključivanja i instrumenata merenja-upitnika.

Međutim, naša studija ima i značajnih prednosti. Pre svega, ovo je prva longitudinalna studija koja je procenila kvalitet života tokom određenog vremenskog perioda homogene grupe ispitanika obolelih od visokorizičnog melanoma kože u NED stadijumu bolesti u Srbiji. Kvalitet i pouzdanost podataka dobijenih studijama praćenja proističe iz ponavljanih merenja i praćenja pokazatelja kvaliteta života tokom vremena. Veoma je značajano napomenuti da je učinjena lingvistička i kulturološka adaptacija melanom-specifičnog upitnika FACT-M na srpski jezik uz procenu psihometrijskih karakteristika na populaciji pacijenata obolelih od visokorizičnog melanoma kože. Dodatno, primena kulturološki adaptiranog i validiranog FACT-M upitnika u budućim istraživanjima omogućava internacionalno poređenje dobijenih rezultata.

Naše istraživanje je pokazalo da određeni socio-demografski faktori, kliničke karakteristike melanoma i biohemijski parametri imaju uticaj na kvalitet života obolelih. Pokazali smo da su stepen depresivnosti i debljina melanoma po Breslow-u pri dijagnozi bili najznačajniji prediktori kvaliteta života, pri čemu je pokazano da se kvalitet života naših ispitanika pogoršavao pri potvrdi diseminacije melanoma, odnosno pojavi metastatske bolesti. Istovremeno, identifikovani su prediktori ponovne pojave bolesti, odnosno recidiva i metastaza.

Verujemo da je naše istraživanje dalo korisne informacije koje bi podstakle dalja istraživanja kvaliteta života većeg broja pacijenata sa svim stadijumima melanoma u Srbiji, čime bi se dobili obimniji i još pouzdani rezultati o kvalitetu života obolelih u svim fazama ove teške onkološke bolesti. Takvi podaci su neprocenjivi jer nam omogućavaju bolje sagledavanje psihološkog statusa obolelih, uz uticaj bolesti na kvalitet života. Dobijeni rezultati nam ukazuju i na dalje pravce delovanja, sa ciljem unapređenja lečenja i kvaliteta života obolelih od melanoma u okviru multidisciplinarnog i sveobuhvatnog prisutpa.

## 6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata ovog istraživanja, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Srpska verzija upitnika FACT-M pokazala je dobru unutrašnja konzistentnost merenu Kronbahovim alfa koeficijentom (0,912) i MekDonaldovim omega koeficijentom (0,904).
2. Utvrđeno je da je skala FACT-G u našoj populaciji imala sedam, umesto četiri domena.
3. Dva specifična domena srpske verzije upitnika FACT-M, MS i MSS imaju prihvatljivu ukupnu konstrukcionu validnost.
4. Skale MS i MSS nisu odgovarale originalnoj jednodimenzionalnoj strukturi.
5. Kvalitet života meren upitnikom FACT-M i na inicijalnom i na kontrolnom merenju bio je iznad proseka (70% od maksimalnih vrednosti), pri čemu se poboljšao u 57,7% slučajeva tokom perioda praćenja.
6. Prosečna srednja vrednost ukupnog skora upitnika SF-36 na inicijalnom merenju je bila  $69,41 \pm 20,13$ , dok je na kontrolnom merenju iznosila  $66,42 \pm 21,76$ .
7. Znake i simptome depresivnosti prema BDI ( $BDI > 11$ ) imalo je 12,7% ispitanika tokom inicijalnog merenja, pri čemu je primećen porast stepena depresivnosti na kontrolnom merenju (26,8%).
8. Inicijalni ukupni kvalitet života osoba sa visokorizičnim melanomom kože bio je značajno bolji ukoliko su osobe imale manje depresivnih simptoma, odnosno niži BDI skor.
9. Pokazano je da su osobe sa nižim ECOG PS (0) i višim inicijalnim nivoom vitamina D u serumu imale bolji inicijalni opšti kvalitet života povezan sa zdravljem.
10. Bolji inicijalni kvalitet života povezan sa melanomom imale su osobe sa višim inicijalnim nivoom vitamina D u krvi.
11. Pokazana je statistički značajna povezanost niže koncentracije vitamina D u serumu na kontrolnom merenju sa većom debljinom melanoma po Breslow-u pri dijagnozi bolesti.
12. Povišene vrednosti LDH su bile u vezi sa pojedinačnim vrednostima većine skorova upitnika SF-36 i FACT-M, ali nije potvrđeno da imaju značaj u predviđanju kvaliteta života na inicijalnom i na kontrolnom merenju, kao i tokom perioda praćenja.
13. Osobe koje su na inicijalnom merenju imale viši BMI imale su lošiji kvalitet života meren FACT-G skalom, što nije potvrđeno na kontrolnom merenju.
14. Ukupan kvalitet života povezan sa zdravljem na kontrolnom merenju bio je bolji kod osoba koje su i dalje bile zaposlene tokom praćenja, koje su imale manji stepen depresivnosti i tanji melanom pri dijagnozi, ali i odsustvo metastaza i niži kontrolni nivo CRP-a u serumu.
15. Na kontrolnom merenju, kvalitet života povezan sa melanomom je bio bolji kod starijih osoba, sa manje simptoma depresivnosti i kod kojih nije potvrđeno postojanje metastaza. Ove osobe su i male i niže kontrolne vrednosti CRP-a u serumu.
16. Osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem razvile su više depresivnih simptoma tokom praćenja, imale su povećanje TNM-T stadijuma melanoma i prisustvo metastaza.

17. Osobe koje su imale veće pogoršanje kvaliteta života povezanog sa melanomom razvile su više depresivnih simptoma tokom praćenja i ukupni kvalitet života povezan sa zdravljem im se pogoršao, imale su povećanje TNM-T stadijuma melanoma, prisustvo metastaza i viši nivo CRP-a na kontroli.
18. Inicijalno bolju fizičku komponentu kvaliteta života imale su osobe sa višim nivoom obrazovanja i višim inicijalnim vrednostima vitamina D u serumu, kao i one kod kojih je zabeleženo manje simptoma depresivnosti.
19. Mentalna komponenta kvaliteta života na inicijalnom merenju je bila bolja kod onih osoba koje su imali manje znakova i simptoma depresivnosti.
20. I fizička i mentalna komponenta kvaliteta života na kontrolnom merenju bile su bolje kod onih osoba koje su bile manje depresivne, imale tanji melanom pri dijagnozi i kod kojih tokom praćenja nije potvrđeno postojanje metastaza, pri čemu su imale niži kontrolni nivo CRP-a u serumu.
21. Kod osoba sa viskorizičnim melanomom kože, kod kojih je potvrđena metastatska bolest, kvalitet života se značajno pogoršavao u svim domenima upitnika SF-36 i upitnika FACT-M, što nije potvrđeno za osobe kod kojih je dijagnostikovao recidiv tokom praćenja.
22. Bolji kvalitet života osoba sa viskorizičnim melanomom kože meren specifičnim FACT-M upitnikom značajno je povezan sa boljim kvalitetom života merenim opštim upitnikom SF-36.
23. Inicijalno niži skor FACT-MSS primećen je kod osoba koje su imale veći stepen depresivnosti inicijalno, dok je na kontrolnom merenju niži skor bio povezan sa stadijumom melanoma pri dijagnozi.
24. Postojanje ulceracije u primarnom melanomu bilo je značajan prediktor pojave recidiva melanoma nakon praćenja.
25. Muški pol i viši stepen širenja melanoma u limfnim čvorovima na početku studije bili su značajni prediktori pojave udaljenih metastaza melanoma nakon praćenja.

## 7. LITERATURA

1. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* 2012;22(2):114–22.
2. Scotto J, Fraumeni JF, Lee JA. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst.* 1976;56(3):489–91.
3. Swetter SM. Dermatological perspectives of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83(1):77–95, vi.
4. Kosary CL, Altekruze SF, Ruhl J, Lee R, Dickie L. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer.* 2014;120 Suppl 23:3807–14.
5. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(21):591–6.
6. Hollestein LM, van den Akker S a. W, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23(2):524–30.
7. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893–917.
8. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;80(6):827–41.
9. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):134–40.
10. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon Fr Int Agency Res Cancer [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 3]; Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
11. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;92:108–18.
12. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):328–34.
13. European Cancer Information System [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>. ©European Union, 2019.

14. Miljuš D, Živković-Perišić S, Plavšić S, Katalina Mickovski N, Rakočević I, Božić Z. Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2015. Regist Za Rak Repub Srb Cent Za Prev Kontrolu Nezaraznih Boles Inst Za Javno Zdr Srb [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 3];Izveštaj br. 17. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Incidencija%20i%20mortalitet%20od%20raka%202015.pdf>
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
16. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkievicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*. 2006;107(6):1331–9.
17. Forsea A-M. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(3):e2020033.
18. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R, Project Group Melanoma of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13320.
19. Dasgupta T, Bowden L, Berg JW. MALIGNANT MELANOMA OF UNKNOWN PRIMARY ORIGIN. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:341–5.
20. Scott JF, Gerstenblith MR. Melanoma of Unknown Primary. In: Scott JF, Gerstenblith MR, editors. *Noncutaneous Melanoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 [cited 2021 Jul 3]. p. Chapter 7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK506989/>
21. Dutton-Regester K, Kakavand H, Aoude LG, Stark MS, Gartside MG, Johansson P, et al. Melanomas of unknown primary have a mutation profile consistent with cutaneous sun-exposed melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013;26(6):852–60.
22. Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin N Am*. 2005;18(1):75–84, viii.
23. Paek S, Sober A, Tsao H. Cutaneous Melanoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2008. p. 1134.
24. Demierre M-F, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):745–50.
25. Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(3):190–5.
26. Slater D, Cook M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes. *R Coll Pathol*. 2019;49.

27. Smoller B, Gershenwald J, Scolyer R, Brown J, Crowson A, Divaris D, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin [Internet]. College of American Pathologists; 2017 [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-melanoma-skin-2017-v4000.pdf>
28. Filosa A, Filosa G. Melanoma Diagnosis: The Importance of Histopathological Report. *Dermatopathol Basel Switz*. 2018;5(1):41–3.
29. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902–8.
30. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(8):775–84.
31. Gershenwald J, Balch C, Soong S, Thompson J. Prognostic factors and natural history. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S, editors. *Cutaneous melanoma* [Internet]. 4th edition. St. Louis (MO): Quality Medical Publishing; 2003 [cited 2021 Jul 3]. p. 25–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2310/6350.2005.31316>
32. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Jul 3]. p. 563–85. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
33. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–206.
34. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–92.
35. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126-132.
36. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2016;63:201–17.
37. Davis NC. The Diagnosis and Management of Malignant Melanoma. In: Verbov JL, editor. *Tumours, Lymphomas and Selected Paraproteinaemias* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1988 [cited 2021 Jul 3]. p. 33–66. (New Clinical Applications; vol. 7). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-009-2623-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-009-2623-3_2)
38. Welvaart K, Van Kampen DJA, Hermans J, Felthuis W, Van Den Heuvel J, De Jong PL. Incidence of Recurrence and Survival in Clinical Stage I Patients With Melanoma After Local Excision. In: Ruiter DJ, Welvaart K, Ferrone S, editors. *Cutaneous Melanoma and Precursor*

- Lesions [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1984 [cited 2021 Jul 3]. p. 143–64. (Developments in Oncology). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-009-6057-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-94-009-6057-2_11)
39. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline “diagnosis, therapy and follow-up of melanoma” -- short version. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2013;11(6):563–602.
  40. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v2.2018. [Internet]. NCCN. [cited 2021 Jul 3]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)
  41. Hilari H, Llorca D, Traves V, Villanueva A, Serra-Guillén C, Requena C, et al. Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(7):614–23.
  42. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA, Neumeister MW. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(2):259–73.
  43. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211–22.
  44. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(4):399–413.
  45. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, Testori A, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1750–66.
  46. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(11):1449–61.
  47. Tsao H, Sober A. Atypical Melanocytic Nevi. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, editors. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 906–16.
  48. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. *IARC Sci Publ Lyon Fr*. 2002;(155):1–781.
  49. Langley R, Barnhill R, Mihm M, Fitzpatrick T, Sober A. Neoplasms: Cutaneous Melanoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, editors. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*. 6th edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2003. p. 917–45.

50. Youlden DR, Youl PH, Soyer HP, Aitken JF, Baade PD. Distribution of subsequent primary invasive melanomas following a first primary invasive or in situ melanoma Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):526–34.
51. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2005;41(14):2040–59.
52. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Krickler A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(20):1507–15.
53. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):472–7.
54. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):991–1003.
55. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):265–72.
56. Freedman D, Miller B, Tucker M. New malignancies following melanoma of skin, eye melanoma, and nonmelanoma eye cancer. In: Curtis R, Freedman D, Ron E, Hacker D, Edwards B, Tucker M, et al., editors. *New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000* [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006 [cited 2021 Jul 3]. p. 339–62. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech.2007.063560>
57. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2020.* Atlanta Am Cancer Soc. 2020;76.
58. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(11):1811–23.
59. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997;73(2):198–203.
60. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child.* 2006;91(2):131–8.
61. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
62. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer.* 1989;63(2):386–9.
63. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Dermatol Rep.* 2013;2(1):24–34.
64. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2014;23(6):1080–9.



65. Lam CJK, Curtis RE, Dores GM, Engels EA, Caporaso NE, Polliack A, et al. Risk Factors for Melanoma Among Survivors of Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(28):3096–104.
66. Olsen CM, Lane SW, Green AC. Increased risk of melanoma in patients with chronic lymphocytic leukaemia: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Melanoma Res.* 2016;26(2):188–94.
67. Pappo AS, Armstrong GT, Liu W, Srivastava DK, McDonald A, Leisenring WM, et al. Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(3):461–6.
68. Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, Tatalovich Z, Kahn AR, Hernandez BY, et al. Melanoma Risk and Survival among Organ Transplant Recipients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2657–65.
69. Omland SH, Gniadecki R, Hædersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin Cancer Risk in Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients Compared With Background Population and Renal Transplant Recipients: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(2):177–83.
70. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2014;9(4):e95096.
71. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* 1987;123(2):241–50.
72. Chen T, Hemminki K, Kharazmi E, Ji J, Sundquist K, Fallah M. Multiple primary (even in situ) melanomas in a patient pose significant risk to family members. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2014;50(15):2659–67.
73. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2010;19(6):1557–68.
74. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer.* 2011;128(10):2425–35.
75. Richards TB, Johnson CJ, Tatalovich Z, Cockburn M, Eide MJ, Henry KA, et al. Association between cutaneous melanoma incidence rates among white US residents and county-level estimates of solar ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5 Suppl 1):S50-57.
76. Definition of prognostic factor - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/prognostic-factor>

77. Keung EZ, Balch CM, Thompson JF, Kirkwood JM, Scolyer RA, Sondak VK, et al. Melanoma Prognosis and Staging. In: Balch CM, Atkins MB, Garbe C, Gershenwald JE, Halpern AC, Kirkwood JM, et al., editors. *Cutaneous Melanoma* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2021 Jul 3]. p. 271–97. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05070-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05070-2_4)
78. Svobodová S, Browning J, MacGregor D, Pollara G, Scolyer RA, Murali R, et al. Cancer-testis antigen expression in primary cutaneous melanoma has independent prognostic value comparable to that of Breslow thickness, ulceration and mitotic rate. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2011;47(3):460–9.
79. Rutkowski P, Nowecki ZI, Zdzienicki M, Michej W, Symonides M, Rosinska M, et al. Cutaneous melanoma with nodal metastases in elderly people. *Int J Dermatol*. 2010;49(8):907–13.
80. Göppner D, Ulrich J, Pokrywka A, Peters B, Gollnick H, Leverkus M. Sentinel lymph node biopsy status is a key parameter to stratify the prognostic heterogeneity of malignant melanoma in high-risk tumors >4.0 mm. *Dermatol Basel Switz*. 2011;222(1):59–66.
81. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45(12):3012–7.
82. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol*. 2002;138(5):609–14.
83. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, Swetter SM, Baltas E, Mayer JE, et al. Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(5):544–53.
84. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(13):1462–7.
85. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, Moran U, Darvishian F, Kim RH, et al. Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):180–8.
86. Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu X-C, Ajani UA, et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5 Suppl 1):S78-86.
87. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):19–26.
88. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d’Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*. 1995;75(10):2484–91.

89. Balch CM. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol*. 1992;8(6):400–14.
90. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(18):3660–7.
91. Hubalewska A, Sowa-Staszczak A, Huszno B, Markocka A, Pityński K, Basta A, et al. Use of Tc99m-nanocolloid for sentinel nodes identification in cervical cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2003;6(2):127–30.
92. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong S-J, Ding S, McMasters KM, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1075–81.
93. Måsbäck A, Olsson H, Westerdahl J, Ingvar C, Jonsson N. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res*. 2001;11(5):435–45.
94. Slingluff CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal “thin” malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg*. 1988;208(2):150–61.
95. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS, Friedman RJ, et al. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(3 Pt 2):429–40.
96. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Rao RS, Linet MS. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. *Cancer Causes Control CCC*. 2003;14(9):847–57.
97. Slingluff CL, Reintgen D. Malignant melanoma and the prognostic implications of pregnancy, oral contraceptives, and exogenous hormones. *Semin Surg Oncol*. 1993;9(3):228–31.
98. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(18):2337–46.
99. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark’s and Breslow’s staging methods. *Ann Surg*. 1978;188(6):732–42.
100. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM, et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg*. 1982;196(6):677–84.

101. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(16):3622–34.
102. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong S-J, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97(6):1488–98.
103. Joosse A, Collette S, Suciú S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(18):2240–7.
104. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, Antonopoulos CN, Adami H-O, Ekblom A, et al. Obesity and risk of malignant melanoma: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013;49(3):642–57.
105. Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(10):981–90.
106. Irurzun-Arana I, Asín-Prieto E, Martín-Algarra S, Trocóniz IF. Predicting circulating biomarker response and its impact on the survival of advanced melanoma patients treated with adjuvant therapy. *Sci Rep*. 2020;10(1):7478.
107. Deacon DC, Smith EA, Judson-Torres RL. Molecular Biomarkers for Melanoma Screening, Diagnosis and Prognosis: Current State and Future Prospects. *Front Med*. 2021;8:642380.
108. Petrelli F, Ardito R, Merelli B, Lonati V, Cabiddu M, Seghezzi S, et al. Prognostic and predictive role of elevated lactate dehydrogenase in patients with melanoma treated with immunotherapy and BRAF inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019;29(1):1–12.
109. Weide B, Elsässer M, Büttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer*. 2012;107(3):422–8.
110. Gogas H, Eggermont AMM, Hauschild A, Hersey P, Mohr P, Schadendorf D, et al. Biomarkers in melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20 Suppl 6:vi8-13.
111. Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer*. 1983;51(5):840–3.
112. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer*. 2008;123(5):1133–40.
113. Caruso C, Lio D, Cavallone L, Franceschi C. Aging, longevity, inflammation, and cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1028:1–13.

114. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(1):21–5.
115. Elsberger B, Lankston L, McMillan DC, Underwood MA, Edwards J. Presence of tumoural C-reactive protein correlates with progressive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14(2):122–8.
116. Fang S, Wang Y, Sui D, Liu H, Ross MI, Gershenwald JE, et al. C-reactive protein as a marker of melanoma progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(12):1389–96.
117. Deichmann M, Kahle B, Moser K, Wacker J, Wüst K. Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase. *Br J Cancer.* 2004;91(4):699–702.
118. Mahamat-Saleh Y, Aune D, Schlesinger S. 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2020;10(1):13151.
119. Field S, Davies J, Bishop DT, Newton-Bishop JA. Vitamin D and melanoma. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):121–9.
120. Major JM, Kiruthu C, Weinstein SJ, Horst RL, Snyder K, Virtamo J, et al. Pre-diagnostic circulating vitamin D and risk of melanoma in men. *PLoS One.* 2012;7(4):e35112.
121. Newton-Bishop JA, Chang Y-M, Elliott F, Chan M, Leake S, Karpavicius B, et al. Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large case-control study in a temperate climate. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2011;47(5):732–41.
122. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):123–33.
123. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):118–26.
124. Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. Primary Vitamin D Target Genes of Human Monocytes. *Front Physiol.* 2019;10:194.
125. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81.
126. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1129–33.
127. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2005;16(7):713–6.

128. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet Lond Engl*. 1998;351(9105):805–6.
129. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3215–24.
130. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338(12):777–83.
131. Wyatt C, Lucas RM, Hurst C, Kimlin MG. Vitamin D deficiency at melanoma diagnosis is associated with higher Breslow thickness. *PloS One*. 2015;10(5):e0126394.
132. Gambichler T, Bindsteiner M, Höxtermann S, Kreuter A. Serum 25-hydroxyvitamin D serum levels in a large German cohort of patients with melanoma. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):625–8.
133. Fang S, Sui D, Wang Y, Liu H, Chiang Y-J, Ross MI, et al. Association of Vitamin D Levels With Outcome in Patients With Melanoma After Adjustment For C-Reactive Protein. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(15):1741–7.
134. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang Y-M, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(32):5439–44.
135. Tarhini AA. Adjuvant Therapy for High-Risk Melanoma. *Am J Hematol Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Jul 4];10(5). Available from: <https://www.gotoper.com/publications/ajho/2014/2014nov/adjuvant-therapy-for-high-risk-melanoma>
136. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni Program Srbija Protiv Raka.pdf [Internet]. 2009 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <http://www.udruzenjecrc.rs/doc/Nacionalni%20Program%20Srbija%20Protiv%20Raka.pdf>
137. Ilić I, Milić I, Arandelović M. Procena kvaliteta života-sadašnji pristupi. *Acta Medica Median*. 2010;49(4):52–60.
138. Schalock RL. The concept of quality of life: what we know and do not know. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2004;48(Pt 3):203–16.
139. Barofsky I. Quality of Life Research: A Critical Introduction. *Qual Life Res*. 2004;13:1021–4.
140. Chow SC, Ki FY. Statistical issues in quality-of-life assessment. *J Biopharm Stat*. 1996;6(1):37–48.
141. Cummins RA. Moving from the quality of life concept to a theory. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2005;49(Pt 10):699–706.
142. Cella DF, Tulsky DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncol Williston Park N*. 1990;4(5):29–38; discussion 69.

143. Nordenfelt LY. Aristotle on the good life and quality of life. In: Nordenfelt LY, editor. *Concepts and Measurement of Quality of Life in Health Care* [Internet]. Springer Netherlands; 1994 [cited 2021 Jul 4]. p. 19–34. (European Studies in Philosophy of Medicine). Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9780792328247>
144. New York (State), Department of Social Welfare. *A study of the medical needs of recipients of old age assistance in New York City in 1934*. Albany: Lyon; 1937.
145. World Health Organisation. *Constitution of the World Health Organization – Basic Documents* [Internet]. 45th edition, Supplement; 2006 [cited 2021 Jul 4]. Available from: [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf)
146. Kaplan RM, Bush JW. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychol.* 1982;1(1):61–80.
147. Hays R, Reeve B. Measurement and modeling of health-related quality of life. In: Killewo JZJ, Heggenhougen K, Quah SR, editors. *Epidemiology and demography in public health*. London: Academic; 2010. p. 195–205.
148. Gw T. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2021 Jul 4];40(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3298297/>
149. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med* 1982. 1995;41(10):1383–94.
150. Gold M, Patrick D, Torrance G, Fryback D, Hadorn D, Kamlet M. Identifying and valuing outcomes. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford, New York: Oxford University Press; 1996.
151. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(7):645–9.
152. Finkelstein FO, Wuerth D, Finkelstein SH. Health related quality of life and the CKD patient: challenges for the nephrology community. *Kidney Int.* 2009;76(9):946–52.
153. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med.* 1966;64(3):711–4.
154. Shrestha A, Martin C, Burton M, Walters S, Collins K, Wyld L. Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review. *Psychooncology.* 2019;28(7):1367–80.
155. Bowling A. The effects of illness on quality of life: findings from a survey of households in Great Britain. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50(2):149–55.
156. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996;334(13):835–40.

157. Gibofsky A, Galloway J, Kekow J, Zerbini C, de la Vega M, Lee G, et al. Comparison of patient and physician perspectives in the management of rheumatoid arthritis: results from global physician- and patient-based surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):211.
158. Temple L, Fuzesi S, Patil S. The importance of determining quality of life in clinical trials. *Surgery*. 2009;145(6):622–6.
159. Naldi L. Health-related quality of life: from health economics to bedside? *Dermatol Basel Switz*. 2007;215(4):273–6.
160. Šipetić Grujičić S, Lalić N. Napisati, objaviti, prezentovati i vrednovati naučno delo. Beograd: Medicinski fakultet Beograd. 2016.
161. Sprangers MAG. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2002;41(3):229–37.
162. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
163. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990;16(3):199–208.
164. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
165. de Haes JC, van Knippenberg FC, Neijt JP. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer*. 1990;62(6):1034–8.
166. Couper M, Tourangeau R, Conrad F, Singer E. Evaluating the Effectiveness of Visual Analog Scales: A Web Experiment [Internet]. 2006 [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Evaluating-the-Effectiveness-of-Visual-Analog-%3A-A-Couper-Tourangeau/da9f51acf084bc4aa3c14a4247739cc290aad3ee>
167. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993;11(3):570–9.
168. Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol*. 2005;3(2):139–45.
169. Lehto U-S, Ojanen M, Kellokumpu-Lehtinen P. Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005;16(5):805–16.
170. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol*. 2009;145(12):1415–27.



171. Kelly B, Raphael B, Smithers M, Swanson C, Reid C, McLeod R, et al. Psychological responses to malignant melanoma. An investigation of traumatic stress reactions to life-threatening illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 1995;17(2):126–34.
172. Söllner W, Zingg-Schir M, Rumpold G, Mairinger G, Fritsch P. Need for supportive counselling--the professionals' versus the patients' perspective. A survey in a representative sample of 236 melanoma patients. *Psychother Psychosom*. 1998;67(2):94–104.
173. Beesley VL, Hughes MCB, Smithers BM, Khosrotehrani K, Malt MK, von Schuckmann LA, et al. Anxiety and depression after diagnosis of high-risk primary cutaneous melanoma: a 4-year longitudinal study. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2020;14(5):712–9.
174. Barbato MT, Bakos L, Bakos RM, Prieb R, Andrade CD de. Predictors of quality of life in patients with skin melanoma at the dermatology department of the Porto Alegre Teaching Hospital. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):249–56.
175. Costa DSJ, Dieng M, Cust AE, Butow PN, Kasparian NA. Psychometric properties of the Fear of Cancer Recurrence Inventory: an item response theory approach. *Psychooncology*. 2016;25(7):832–8.
176. De Vries E, Doré JF, Autier P, Eggermont AMM, Coebergh JWW, EORTC Melanoma Cooperative Group. Patients' perception of the cause of their melanoma differs from that of epidemiologists. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):388–9.
177. Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, et al. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer*. 2008;112(10):2249–57.
178. Cormier JN, Cromwell KD, Ross MI. Health-related quality of life in patients with melanoma: overview of instruments and outcomes. *Dermatol Clin*. 2012;30(2):245–254, viii.
179. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
180. Beck A, Steer R, Brown G. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.; 1996.
181. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič. Melanom: prevencija, dijagnostika i lečenje. Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva. 2019.
182. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. [cited 2021 Jul 3]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
183. McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40–66.
184. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(1):13–35.

185. Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-36-Physical-and-Mental-Health-Summary-Scales-a-Users-Manual. 5th edition. Boston, MA: Health Assessment Lab, New England Medical Center; 1993.
186. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130–9.
187. Timotijević I, Paunović V. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. 3rd ed. Beograd, Srbija: Naša knjiga; 2010.
188. Hair JF. Multivariate data analysis: a global perspective. Upper Saddle River, N.J.; London: Pearson Education; 2010.
189. Cohen R, Swerdlik M. Psychological Testing & Assessment: An Introduction To Tests & Measurement. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
190. Child D. The Essentials of Factor Analysis. 3rd ed. London ; New York: Bloomsbury Academic; 2006. 192 p.
191. Peacock J, Peacock P. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2010.
192. Mori S, Blank NR, Connolly KL, Dusza SW, Nehal KS, Rossi AM, et al. Association of Quality of Life With Surgical Excision of Early-Stage Melanoma of the Head and Neck. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):85–9.
193. O'Reilly A, Hughes P, Mann J, Lai Z, Teh JJ, Mclean E, et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020;28(2):561–70.
194. Rogiers A, Leys C, De Cremer J, Awada G, Schembri A, Theuns P, et al. Health-related quality of life, emotional burden, and neurocognitive function in the first generation of metastatic melanoma survivors treated with pembrolizumab: a longitudinal pilot study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020;28(7):3267–78.
195. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
196. Di Bella O, Cocchiara RA, De Luca A, Frusone F, Aceti V, Sestili C, et al. Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4): Italian version validation. *Clin Ter*. 2018;169(4):e151–4.
197. Arli SK, Gurkan A. Validity and Reliability of Turkish Version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain Questionnaire. *Cancer Nurs*. 2017;40(3):224–9.
198. Dunn TJ, Baguley T, Brunson V. From alpha to omega: a practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. *Br J Psychol Lond Engl* 1953. 2014;105(3):399–412.

199. Cormier JN, Webster K, Cella D, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-melanoma (FACT-M). *J Clin Oncol*. 2007;25(18\_suppl):8554–8554.
200. Bharmal M, Nolte S, Henry-Szatkowski M, Hennessy M, Schlichting M. Update on the psychometric properties and minimal important difference (MID) thresholds of the FACT-M questionnaire for use in treatment-naïve and previously treated patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):145.
201. Donner NC, Lowry CA. Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflugers Arch*. 2013;465(5):601–26.
202. Bharmal M, Fofana F, Barbosa CD, Williams P, Mahnke L, Marrel A, et al. Psychometric properties of the FACT-M questionnaire in patients with Merkel cell carcinoma. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):247.
203. Askew RL, Swartz RJ, Xing Y, Cantor SB, Ross MI, Gershenwald JE, et al. Mapping FACT-melanoma quality-of-life scores to EQ-5D health utility weights. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2011;14(6):900–6.
204. Vilanova CMA, Lages RB, Ribeiro SM, Almeida IP, Santos LG dos, Vieira SC. Epidemiological and histopathological profile of cutaneous melanoma at a center in northeastern Brazil from 2000 to 2010. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):545–53.
205. Brunssen A, Jansen L, Eisemann N, Waldmann A, Weberpals J, Kraywinkel K, et al. A population-based registry study on relative survival from melanoma in Germany stratified by tumor thickness for each histologic subtype. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):938–46.
206. Tas F, Erturk K. Mitotic rate in node-positive stage III melanoma: it might be as important a prognostic factor as node number. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(6):873–8.
207. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, Pasquali S, Quaglino P, Borgognoni L, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(1):240–6.
208. Guggenheim M, Dummer R, Jung FJ, Mihic-Probst D, Steinert H, Rousson V, et al. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma--a retrospective analysis of 392 cases. *Br J Cancer*. 2008;98(12):1922–8.
209. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):399–405.
210. Deichmann M, Benner A, Kuner N, Wacker J, Waldmann V, Näher H. Are responses to therapy of metastasized malignant melanoma reflected by decreasing serum values of S100beta or melanoma inhibitory activity (MIA)? *Melanoma Res*. 2001;11(3):291–6.

211. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, et al. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(3):624–9.
212. Davey Smith G, Lawlor DA, Harbord R, Timpson N, Rumley A, Lowe GDO, et al. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1051–6.
213. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(6):487–94.
214. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. 2005;103(3):616–24.
215. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112(8):1795–804.
216. Rajović M, Jaukovic L, Kandolf Sekulovic L, Radulovic M, Petrov N, Mijuskovic Z, et al. Regional Lymph Node Metastases in Cutaneous Melanoma: A Single-Center Analysis from Southeast Europe. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc*. 2021;1457496921992936.
217. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):599–609.
218. Mandalà M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Lucisano G, Labianca R, et al. Association of socioeconomic status with Breslow thickness and disease-free and overall survival in stage I-II primary cutaneous melanoma. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):113–9.
219. Hartung TJ, Brähler E, Faller H, Härter M, Hinz A, Johansen C, et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2017;72:46–53.
220. Polidoro Lima M, Osório FL. Indicators of psychiatric disorders in different oncology specialties: a prevalence study. *J Oncol*. 2014;2014:350262.
221. Wedding U, Koch A, Röhrig B, Pientka L, Sauer H, Höffken K, et al. Depression and functional impairment independently contribute to decreased quality of life in cancer patients prior to chemotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2008;47(1):56–62.
222. Sadetsky N, Zhao Z, Barber B, Wagner VJ. Performance status of patients with advanced melanoma over time in routine clinical practice. *J Clin Oncol*. 2012;30(15\_suppl):e19060–e19060.

223. Paolino G, Moliterni E, Corsetti P, Didona D, Bottoni U, Calvieri S, et al. Vitamin D and melanoma: state of the art and possible therapeutic uses. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2019;154(1):64–71.
224. Chiarugi A. Targeting subjects at high-risk of melanoma. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2017;152(3):208–12.
225. Paolino G, Panetta C, Cota C, Didona D, Moliterni E, Di Mattia C, et al. Vitamin D receptor immunohistochemistry variability in sun-exposed and non-sun-exposed melanomas. *Melanoma Res.* 2017;27(1):17–23.
226. Cattaruzza MS, Pisani D, Fidanza L, Gandini S, Marmo G, Narcisi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: a case-control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2019;28(3):203–11.
227. Bade B, Zdebik A, Wagenpfeil S, Gräber S, Geisel J, Vogt T, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin d concentrations are associated with increased risk for melanoma and unfavourable prognosis. *PLoS One.* 2014;9(12):e112863.
228. Lim A, Shayan R, Varigos G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. *Australas J Dermatol.* 2018;59(3):182–7.
229. Saiag P, Aegerter P, Vitoux D, Lebbé C, Wolkenstein P, Dupin N, et al. Prognostic Value of 25-hydroxyvitamin D3 Levels at Diagnosis and During Follow-up in Melanoma Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(12):djv264.
230. Lipplaa A, Fernandes R, Marshall A, Lorigan P, Dunn J, Myers KA, et al. 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with high risk resected melanoma treated in an adjuvant bevacizumab trial. *Br J Cancer.* 2018;119(7):793–800.
231. Lombardo M, Vigezzi A, Ietto G, Franchi C, Iori V, Masci F, et al. Role of vitamin D serum levels in prevention of primary and recurrent melanoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):5815.
232. Boekhout AH, Rogiers A, Jozwiak K, Boers-Sonderen MJ, van den Eertwegh AJ, Hospers GA, et al. Health-related quality of life of long-term advanced melanoma survivors treated with anti-CTLA-4 immune checkpoint inhibition compared to matched controls. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2021;60(1):69–77.
233. Schandendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Effect on health-related quality of life (HRQOL) of adjuvant treatment (tx) with dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients (pts) with resected stage III BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):9590–9590.
234. Hamel J-F, Pe M, Coens C, Martinelli F, Eggermont AMM, Brandberg Y, et al. A systematic review examining factors influencing health related quality of life among melanoma cancer survivors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2016;69:189–98.

235. Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20 Suppl 6:vi51-58.
236. Heino PJ, Mylläri PH, Jahkola TA, Sintonen H, Luoma M-L, Räsänen P, et al. Long-Term Quality of Life of Melanoma Survivors Is Comparable to that of the General Population. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2633–40.
237. Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hein R, Stolz W, Volkenandt M, Hölzel D, et al. Quality of life in localised malignant melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010;21(12):2428–35.
238. Al-Shakhli H, Harcourt D, Kenealy J. Psychological distress surrounding diagnosis of malignant and nonmalignant skin lesions at a pigmented lesion clinic. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2006;59(5):479–86.
239. Ko CY, Maggard M, Livingston EH. Evaluating health utility in patients with melanoma, breast cancer, colon cancer, and lung cancer: a nationwide, population-based assessment. *J Surg Res*. 2003;114(1):1–5.
240. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001;10(1):19–28.
241. Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjødén P-O, Sullivan M. Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. *Psychooncology*. 1992;1(2):71–8.
242. Brandberg Y, Kock E, Oskar K, af Trampe E, Seregard S. Psychological reactions and quality of life in patients with posterior uveal melanoma treated with ruthenium plaque therapy or enucleation: a one year follow-up study. *Eye Lond Engl*. 2000;14(Pt 6):839–46.
243. Brandberg Y, Bergenmar M, Bolund C, Månsson-Brahme E, Ringborg U, Sjødén PO. Psychological effects of participation in a prevention programme for individuals with increased risk for malignant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1992;28A(8–9):1334–8.
244. Brandberg Y, Månsson-Brahme E, Ringborg U, Sjødén PO. Psychological reactions in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1995;31A(2):157–62.
245. Sigurdardóttir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 1993;2(3):193–203.
246. Boyle DA. Psychological adjustment to the melanoma experience. *Semin Oncol Nurs*. 2003;19(1):70–7.
247. Krajewski C, Benson S, Elsenbruch S, Schadendorf D, Livingstone E. Predictors of quality of life in melanoma patients 4 years after diagnosis: Results of a nationwide cohort study in Germany. *J Psychosoc Oncol*. 2018;36(6):734–53.

248. Holterhues C, Cornish D, van de Poll-Franse LV, Krekels G, Koedijk F, Kuijpers D, et al. Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors: a Dutch population-based study. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):177–85.
249. de Ridder D, Geenen R, Kuijer R, van Middendorp H. Psychological adjustment to chronic disease. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9634):246–55.
250. Sajadian A, RajiLahiji M, Motaharinasab A, Kazemnejad A, Haghighat S. Breast Cancer Coping Strategies after Diagnosis: A Six-month Follow-up. *Multidiscip Cancer Investig*. 2017;1(4):12–6.
251. Vojvodić AR, Dedić G. Depression, anxiety and quality of life in patients with melanoma. *Vojnosanit Pregl*. 2020;77(12):1318–22.
252. Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Post PN, Razenberg PP. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993–1996. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(12):1131–6.
253. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441–7.
254. Devine D, Parker PA, Fouladi RT, Cohen L. The association between social support, intrusive thoughts, avoidance, and adjustment following an experimental cancer treatment. *Psychooncology*. 2003;12(5):453–62.
255. Schubert-Fritschle G, Schlesinger-Raab A, Hein R, Stolz W, Volkenandt M, Hölzel D, et al. Quality of life and comorbidity in localized malignant melanoma: results of a German population-based cohort study. *Int J Dermatol*. 2013;52(6):693–704.
256. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(16):2199–205.
257. Waldmann A, Nolte S, Pritzkeleit R, Breitbart EW, Katalinic A. Different aspects of self-reported quality of life in 450 german melanoma survivors. *Cancers*. 2011;3(2):2316–32.
258. Weitman ES, Perez M, Thompson JF, Andtbacka RHI, Dalton J, Martin ML, et al. Quality of life patient-reported outcomes for locally advanced cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2018;28(2):134–42.
259. Cooper A, Griffin K, Chiang Y, Ross M, Lee J, Gershenwald J, et al. Do patient-reported quality-of-life responses in melanoma patients vary by stage? *J Clin Oncol*. 2014;32:e20007–e20007.
260. Frauchiger AL, Mangana J, Rechsteiner M, Moch H, Seifert B, Braun RP, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):823–30.

261. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, Schadendorf D, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3669–74.
262. Brożyna AA, Hoffman RM, Slominski AT. Relevance of Vitamin D in Melanoma Development, Progression and Therapy. *Anticancer Res.* 2020;40(1):473–89.
263. Trask PC, Paterson AG, Hayasaka S, Dunn RL, Riba M, Johnson T. Psychosocial characteristics of individuals with non-stage IV melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19(11):2844–50.
264. Rafiq R, Swart KMA, van Schoor NM, Deeg DJ, Lips P, de Jongh RT. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with quality of life and self-rated health in an older population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3136–43.
265. Anand S, Kaysen GA, Chertow GM, Johansen KL, Grimes B, Dalrymple LS, et al. Vitamin D deficiency, self-reported physical activity and health-related quality of life: the Comprehensive Dialysis Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2011;26(11):3683–8.
266. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(2):195–201.
267. Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Hosoi T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk for fracture. *Clin Ther.* 2014;36(2):225–35.
268. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(3):308–16.
269. Ecemis GC, Atmaca A. Quality of life is impaired not only in vitamin D deficient but also in vitamin D-insufficient pre-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(8):622–7.
270. Koole JL, Bours MJL, van Roekel EH, Breedveld-Peters JJJ, van Duijnhoven FJB, van den Ouweland J, et al. Higher Serum Vitamin D Concentrations Are Longitudinally Associated with Better Global Quality of Life and Less Fatigue in Colorectal Cancer Survivors up to 2 Years after Treatment. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2020;29(6):1135–44.
271. Andersen MR, Sweet E, Hager S, Gaul M, Dowd F, Standish LJ. Effects of Vitamin D Use on Health-Related Quality of Life of Breast Cancer Patients in Early Survivorship. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735418822056.
272. Dixon JB, Egger GJ. A narrow view of optimal weight for health generates the obesity paradox. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):969–70.
273. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Bradshaw PT, Chen WY, Prado CM, Weltzien EK, et al. Postdiagnosis Weight Change and Survival Following a Diagnosis of Early-Stage Breast Cancer.



- Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2017;26(1):44–50.
274. Meyerhardt JA, Kroenke CH, Prado CM, Kwan ML, Castillo A, Weltzien E, et al. Association of Weight Change after Colorectal Cancer Diagnosis and Outcomes in the Kaiser Permanente Northern California Population. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2017;26(1):30–7.
275. Djalalinia S, Qorbani M, Peykari N, Kelishadi R. Health impacts of Obesity. *Pak J Med Sci.* 2015;31(1):239–42.
276. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):676–80.
277. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242(3):302–311; discussion 311–313.
278. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2005;31(7):778–83.
279. Theodore JE, Frankel AJ, Thomas JM, Barbour AP, Bayley GJ, Allan CP, et al. Assessment of morbidity following regional nodal dissection in the axilla and groin for metastatic melanoma. *ANZ J Surg.* 2017;87(1–2):44–8.
280. Farlow JL, McLean SA, Peddireddy N, Bradford CR, Malloy KM, Stucken CL, et al. Impact of Completion Lymphadenectomy on Quality of Life for Head and Neck Cutaneous Melanoma. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2021;1945998211007442.
281. Arié A, Yamamoto T. Lymphedema secondary to melanoma treatments: diagnosis, evaluation, and treatments. *Glob Health Med.* 2020;2(4):227–34.
282. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2017;85:122–32.
283. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2010;63(9):1401–19.
284. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004;86(4):172–8.
285. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. *Memo.* 2014;7(2):83–6.

286. von Schuckmann LA, Hughes MCB, Ghiasvand R, Malt M, van der Pols JC, Beesley VL, et al. Risk of Melanoma Recurrence After Diagnosis of a High-Risk Primary Tumor. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):688–93.
287. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(18):3042–7.
288. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PloS One.* 2012;7(3):e32955.
289. Spagnolo F, Picasso V, Lambertini M, Ottaviano V, Dozin B, Queirolo P. Survival of patients with metastatic melanoma and brain metastases in the era of MAP-kinase inhibitors and immunologic checkpoint blockade antibodies: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:38–45.
290. Blakely AM, Cohen JT, Comissiong DS, Vezeridis MP, Miner TJ. Prognosis and Management of Thick and Ultrathick Melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2019;42(11):824–9.
291. Kandolf-Sekulović L, Zivković-Perišić S, Radević T, Rajović M, Dinić M, Zolotarevski L, et al. Melanoma in South-East Europe: epidemiological data from the central cancer registry and clinicopathological characteristics from the hospital-based registry in Serbia. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1186–94.
292. Berghe AS, Cobzac G, Dindelegan G, Şenilă SC, Baican CI, Solomon CM, et al. Risk factors for positive sentinel lymph node, lymphatic or hematogenous dissemination over time in patients with cutaneous melanoma. *Exp Ther Med.* 2021;22(1):730.
293. Costello A, Osborne J. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. *Pract Assess Res Eval.* 2005;10(1):Article 7.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

**SZO** – Svetska zdravstvena organizacija  
**IARC** – Međunarodna agencija za istraživanje raka  
**ASR-W** – Standardizovana stopa incidencije  
**UV** – Ultravioletno zračenje  
**CDKN2A** - Ciklin-zavisni kinazni inhibitor 2A  
**CDK4** - Ciklin zavisna kinazna  
**SEER** - Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)  
**SSM** – Površno šireći melanom  
**NM** – Nodularni melanom  
**LM** – Lentigo maligna melanom  
**ALM** – Akralni lentiginozni melanom  
**HP** – Histopatologija  
**AJCC** – Američki udruženi komitet za rak  
**TNM** – Tumor, nodus, metastaze klasifikacija  
**LDH** – Laktatdehidrogenaza  
**SLNB** – Biopsija limfnog nodusa stražara  
**WLE** – Široka lokalna ekscizija  
**DFI** – Period bez znakova bolesti  
**OS** – Ukupno preživljavanje  
**ESMO** – Evropsko udruženje za medikalnu onkologiju  
**EANM** – Evropsko udruženje za nuklearnu medicinu  
**EORTC** – Evropska organizacija za istraživanje i lečenje raka  
**ASCO** – Američko udruženje za kliničku onkologiju  
**ASSO** – Američko društvo za hiruršku onkologiju  
**BMI** – Indeks telesne mase  
**CRP** – C-reaktivni protein  
**NED** – Bez znakova bolesti  
**HRQoL** – Kvalitet života povezan sa zdravljem  
**PCOs** – Ishodi koje prijavljuje pacijent  
**IORS** – Institut za onkologiju i radiologiju Srbije  
**NCCN** – Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak  
**SF-36** - Generički upitnik za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem  
**BDI** – Bekova skala depresivnosti  
**ECOG PS** – Funkcionalni performans status  
**PHC** – Kompozitni skor fizičkog zdravlja  
**MHC** – Kompozitni skor mentalnog zdravlja  
**PF** – Subskala Fizičko funkcionisanje  
**RF** – Subskala Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti  
**BP** – Subskala Telesni bol  
**GH** – Subskala Opšte zdravlje  
**VT** – Subskala Vitalnost  
**SF** – Subskala Socijalno funkcionisanje  
**RE** – Subskala Emocionalna uloga  
**MH** – Subskala Mentalno funkcionisanje  
**TQL** – Ukupni skor kvaliteta života  
**FACT-G** – Upitnik za funkcionalnu procenu terapije kancera-opšti

**FACT-M** – Upitnika za funkcionalnu procenu terapije kancera-melanom  
**PWB** – Fizičko blagostanje  
**SWB** – Društveno/porodično blagostanje  
**EWB** – Emocionalno blagostanje  
**FWB** – Funkcionalno blagostanje  
**MS** – Melanomska skala  
**MSS** – Melanomska hirurška skala  
**SD** – Standardna devijacija  
**ANOVA** – Analiza varijanse  
**EFA** – Eksplorativna faktorska analiza  
**CFA** – Konfirmatorna faktorska analiza

## PRILOG I

### OPŠTI UPITNIK

#### I DEMOGRAFSKI PODACI

1. Ime i prezime: \_\_\_\_\_
2. Adresa stanovanja: \_\_\_\_\_
- Kontakt telefon: \_\_\_\_\_
3. Uzrast u godinama: \_\_\_\_\_
4. Pol: 1. Muški 2. Ženski
5. Telesna težina: \_\_\_\_\_ BMI \_\_\_\_\_
6. Telesna visina: \_\_\_\_\_
7. Mesto boravka: 1. Selo 2. Grad
8. Bračno stanje: 1. Neoženjen/neudata  
2. Oženjen/udata  
3. Razveden/razvedena  
4. Udovac/udovica  
5. Vanbračna zajednica
9. Školska sprema: 0. Bez škole  
1. Osnovna škola  
2. Srednja škola  
3. Viša škola  
4. Visoka škola
10. Zanimanje: 0. Nezaposlen  
1. Učenik – student  
2. Poljoprivrednik  
3. Radnik  
4. Domaćica  
5. Laborant, tehničar, sl.  
6. Službenik  
7. Penzioner (ranije zanimanje) \_\_\_\_\_  
8. Stručnjak, slobodna profesija

#### II PODACI O BOLESTI

1. Uzrast na početku bolesti: \_\_\_\_\_ godina
2. Tip melanoma
  1. Površni (superficialni)
  2. Nodularni
  3. Lentigo maligna
  4. Akralni
3. Histopatološke karakteristike melanoma
  1. Debljina melanoma (Breslow) \_\_\_\_\_ mm
  2. Clark
    0. I
    1. II
    2. III
    3. IV

3. Ulceracija      1. Da          2. Ne  
4. Mitoze          1. Da          2. Ne  
5. Sateliti        1. Da          2. Ne  
6. In transit      1. Da          2. Ne  
7. Limfni čvorovi 1. Da, mikrometastaze, broj \_\_\_\_\_  
                         2. Da, makrometastaze, broj \_\_\_\_\_  
                         3. Ne

4. Lokalizacija melanoma

1. Glava i vrat  
2. Trup  
3. Gornji ekstremiteti  
4. Donji ekstremiteti

5. TNM stadijum bolesti

1. T \_\_\_\_\_  
2. N \_\_\_\_\_  
3. M \_\_\_\_\_

6. Klinički stadijum bolesti

0. II C  
1. III A  
2. III B  
3. III C

7. ECOG (Performans status) \_\_\_\_\_

## LABORATORIJSKE ANALIZE

### NIVO VITAMINA D

0. Na početku ispitivanja \_\_\_\_\_  
1. Nakon 6 -12 meseci \_\_\_\_\_  
2. U slučaju ranijeg relapse/metastaza \_\_\_\_\_

### 18. VREDNOSTI LDH

0. Na početku ispitivanja \_\_\_\_\_  
1. Nakon 6 -12 meseci \_\_\_\_\_  
2. U slučaju ranijeg relapse/metastaza \_\_\_\_\_

### 19. VREDNOSTI CRP

0. Na početku ispitivanja \_\_\_\_\_  
1. Nakon 6-12 meseci \_\_\_\_\_  
2. U slučaju ranijeg relapse/metastaza \_\_\_\_\_

**PRILOG II**

**FACT-M (Version4)**

Ispodjelista izjavazakojesuosobesaVašombolešćurekledasuvažne.**MolimoVasdazaokružiteiliobeležitejedanbrojusvakomredudabisteoznačili odgovorkojiseodnosinaposlednih7dana.**

<b><u>FIZIČKOSTANJE</u></b>		<b>Nimalo</b>	<b>Malo</b>	<b>Donekle</b>	<b>Dosta</b>	<b>Veoma mnogo</b>
GP1	Nedostaje mi energija.....	0	1	2	3	4
GP2	Imam mučninu.....	0	1	2	3	4
GP3	Zbogmogfizičkogstanja imam problemauzadovoljavanjupotrebamoje porodice.....	0	1	2	3	4
GP4	Imam bolove.....	0	1	2	3	4
GP5	Muče me proratne pojavelečenja.....	0	1	2	3	4
GP6	Osećam sebolesno.....	0	1	2	3	4
GP7	Primoran/asam da vremeneprovodim u postelji....	0	1	2	3	4

<b><u>DRUŠTVENO/PORODIČNO OKRUŽENJE</u></b>		<b>Nimalo</b>	<b>Malo</b>	<b>Donekle</b>	<b>Dosta</b>	<b>Veoma mnogo</b>
GS1	Blizak/skasam sa mojim prijateljima.....	0	1	2	3	4
GS2	Dobijam emocionalnu podršku od mojiropodice.....	0	1	2	3	4
GS3	Dobijam podršku od mojih prijatelja.....	0	1	2	3	4
GS4	Moja porodica je prihvatila moju bolest.....	0	1	2	3	4
GS5	Zadovoljan/a sam kako se u mojoj porodici razgovaralo o mojoj bolesti.....	0	1	2	3	4
GS6	Osećam se blisko sa mojim partnerom (ili sobom koja je moja glavna podrška).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Bezobziran asadašnjinivoVašeseksualneaktivnostimolim odaodgovoritenasledećepitanje.Akoneželitedaodgovorit emolimoVasdastaviteznakuovajkvadratipređetenasledeć ideo.</i>	<input type="checkbox"/>				
GS7	Zadovoljan/a sam mojim seksualnim životom....	0	1	2	3	4

## FACT-M (Version4)

Molimo Vas da zaokružite ili obeležite jedan broj svake od reči koje označavaju odgovor koji se odnosi na poslednjih 7 dana.

<b><u>EMOCIONALNOSTANJE</u></b>		<b>Nimalo</b>	<b>Malo</b>	<b>Donekle</b>	<b>Dosta</b>	<b>Veoma mnogo</b>
GE1	Osećam setužno.....	0	1	2	3	4
GE2	Zadovoljan/a sam kako se nosim sa svojom bolešću.....	0	1	2	3	4
GE3	Gubim nadu u borbi protiv moje bolesti.....	0	1	2	3	4
GE4	Osećam se nervozno.....	0	1	2	3	4
GE5	Brinem o smrti.....	0	1	2	3	4
GE6	Brinem da će se moje stanje pogoršati.....	0	1	2	3	4

<b><u>FUNKCIONALNOSTANJE</u></b>		<b>Nimalo</b>	<b>Malo</b>	<b>Donekle</b>	<b>Dosta</b>	<b>Veoma mnogo</b>
GF1	Sposoban/a sam da radim (uključujući i rad kod kuće).....	0	1	2	3	4
GF2	Moj posao (uključujući i onaj u kući) me ispunjava.....	0	1	2	3	4
GF3	Sposoban/a sam da uživam u životu.....	0	1	2	3	4
GF4	Prihvatio/la sam svoju bolest.....	0	1	2	3	4
GF5	Dobro spavam.....	0	1	2	3	4
GF6	Uživam u stvarima koje obično činim za zabavu....	0	1	2	3	4
GF7	Zadovoljan/a sam kvalitetom mog sadašnjeg života.....	0	1	2	3	4



## FACT-M (Version4)

Molimo Vas da zaokružite ili obeležite jedan broj u svakom redu a biste označili odgovor koji se odnosi na posle dnjih 7 dana.

<b><u>DODATNEBRIGE</u></b>		Nimalo	Malo	Donekle	Dosta	Veoma mnogo
M1	Imam bol na mestu melanoma ili namestu operacije.....	0	1	2	3	4
M2	Primetio/la sam nove promene na koži (izrasline, ispupčenja, boje).....	0	1	2	3	4
M3	Brineme izgled hirurškog žiljka.....	0	1	2	3	4
B1	Ponestaje mi daha.....	0	1	2	3	4
ITU4	Moram da ograničim svoju fizičku aktivnost zbog svog stanja.....	0	1	2	3	4
An10	Imam glavobolje.....	0	1	2	3	4
Hep3	Imao/la sam groznice (epizode visoke telesne temperature).....	0	1	2	3	4
C1	Imam otekline ili grčeve u predelu stomaka.....	0	1	2	3	4
C6	Imam dobar apetit.....	0	1	2	3	4
M5	Imam bolove u kostima.....	0	1	2	3	4
M6	Primetio/la sam krv u stolici.....	0	1	2	3	4
ITU3	Moram da ograničavam društvene aktivnosti zbog svog zdravstvenog stanja.....	0	1	2	3	4
MS8	Osećam da me moje zdravstveno stanje nadvladalo.....	0	1	2	3	4
M8	Izolujem se od drugih zbog svog stanja.....	0	1	2	3	4
M9	Imam poteškoću da jasno mislim (pamćenje, koncentracija).....	0	1	2	3	4
HI7	Osećam se malaksalo.....	0	1	2	3	4

## FACT-M (Version4)

Molimo Vas da zaokružite ili obeležite jedan broj u svakom redu a biste označili odgovor koji se odnosi na posle dnjih 7 dana.

	<i>Namestu operacijemelanoma:</i>	Nimalo	Malo	Donekle	Dosta	Veoma mnogo
M10	Imam otok na mestu melanoma.....	0	1	2	3	4
M11	Imam otok kaorezultatoperacije.....	0	1	2	3	4
M12	Smetami veličina otoka.....	0	1	2	3	4
M13	Pokretotečenogdelaje bolan.....	0	1	2	3	4
M14	Oticanje mesprečavadaradimstvari koježelim....	0	1	2	3	4
M15	Oticanje mi ne dozvoljava danosim garderobu ilicipele koje želim	0	1	2	3	4
M16	Osećam utrnulost na mestu operacije.....	0	1	2	3	4
M17	Imam dobar obim pokretarukeili noge.....	0	1	2	3	4

## PRILOG III

### SF-36 UPITNIK O VAŠEM ZDRAVLJU

1. Generalno, da li biste rekli da je Vaše zdravlje:

Odlično	Vrlo dobro	Dobro	Pristojno	Loše
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. U porođenju sa godinu dana ranije, kako biste ocenili svoje globalno zdravlje sada?

Mnogo bolje nego pre godinudan	Nešto bolje nego pre godinu dana	Otprilike isto kao pre godinu dana	Nešto gore nego pre godinu dana	Mnogo gore nego pre godinu dana
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Sledeća pitanja se odnose na aktivnosti koje biste verovatno imali tokom uobičajenog dana. Da li Vas zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

	Da, vrlo me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, uopšte me ne ograničava
a) <b>Aktivnosti koje zahtevaju veliku energiju</b> , kao trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u sportskim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) <b>Umerene aktivnosti</b> , kao što je pomeranje stola, usisavanje, kupanje ili mini-golf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) <b>Podizanje ili nošenje namirnica iz prodavnice</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) <b>Penjanje uz više nizova stepenica</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) <b>Penjanje uz jedan niz stepenica</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) <b>Klečanje, savijanje ili naginjanje</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) <b>Hodanje više od 1,5 km</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) <b>Hodanje nekoliko stotina metara</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) <b>Hodanje sto metara</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j) <b>Samostalno kupanje ili oblačenje oblačenje</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Tokom **poslednje četiri nedelje**, da li ste imali neki od sledećih problema sa Vašim poslom ili svakodnevnim dnevnim aktivnostima **kao posledicu Vašeg fizičkog zdravlja?**

	DA	NE
a) Smanjenje <b>količine vremena</b> koje možete da provedete u poslu ili drugim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) <b>Postižete manje</b> nego što biste želeli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ograničenje <b>u vrsti</b> posla ili drugih aktivnosti (npr. , koje zahtevaju poseban napor)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Imate <b>teškoće</b> u obavljanju posla ili drugih aktivnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Tokom poslednje četiri nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema sa Vašim poslom ili svakodnevnim aktivnostima **kao posledicu Vaših emocionalnih problema (kao što je osećanje potištenosti ili napetosti) ?**

	DA	NE
a) Smanjenje <b>dužine vremena</b> koje ste mogli da provodite u poslu ili drugim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) <b>Postizali manje</b> nego što biste želeli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Bavili ste se poslom ili drugim aktivnostima <b>manje pažljivo nego</b> <b>obično</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Tokom **poslednje četiri nedelje**, u kojoj su meri Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi, uticali na Vaše normalne društvene aktivnosti sa porodicom, prijateljima, susedima?

Uopšte ne	Blago	Umereno	Dobrim delom	Vrlo mnogo
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



10. Tokom **poslednje četiri nedelje**, koliko su vremena Vaše **fizičko zdravlje ili emocionalni problemi** uticali na Vaše društvene aktivnosti (kao posete prijatelja, rođaka, itd.)?

<b>Sve vreme</b>	<b>Većinu vremena</b>	<b>Neko vreme</b>	<b>Malo vremena</b>	<b>Nimalo vremena</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Koliko je **svaka** od sledećih tvrdnji za Vas **TAČNA ili NETAČNA**?

	<b>Sasvim tačna</b>	<b>Ugalvnom tačna</b>	<b>Ne znam</b>	<b>Uglavnom netačna</b>	<b>Potpuno netačna</b>
a) Izgleda da se razboljevam nešto lakše od drugih ljudi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Ja sam zdrav kao bilo ko koga poznajem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Očekujem da se moje zdravlje pogorša	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Moje zdravlje je odlično	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**HVALA ZA POPUNJAVANJE OVOG UPITNIKA!**

## PRILOG IV

### БЕКОВА СКАЛА

У овом упитнику дате су групе различитих стања. Пажљиво прочитајте сваку. Затим изаберите једно стање из сваке групе које најбоље описује како сте се осећали прошле недеље, укључујући и данас. Заокружите број поред стања које сте изабрали . Уколико Вам у некој групи подједнако одговара неколико стања, заокружите свако од њих, али претходно обавезно прочитајте свако стање из сваке групе пре него што се одлучите.

1.     0 Нисам тужан  
       1 Тужан сам  
       2 Тужан сам све време и не могу да се отресем тога  
       3 Толико сам тужан или несрећан да то не могу да поднесем
  
2.     0 Нисам посебно обесхрабрен у односу на будућност  
       1 Обесхрабрен сам у односу на будућност  
       2  
       3 Осећам да немам чему да се надам  
       4 Осећам да ми је будућност безнадежна и да ствари не могу да се поправе
  
3.     0 Не осећам се промашено  
       1 Осећам да сам промашио више него просечан човек  
       2 Кад размишљам о свом животу, све што видим мноштво је промашаја  
       3 Осећам да сам потпуно промашен човек
  
4.     0 Осећам задовољство у свему као и раније  
       1 Не уживам више у стварима као раније  
       2 Више немам правога задовољства ни у чему  
       3 Осећам незадовољство и досаду у свему
  
5.     0 Не осећам неку посебну кривицу  
       1 Осећам кривицу доста често  
       2 Углавном се осећам кривим  
       3 Осећам кривицу стално
  
6.     0 Не осећам да сам кажњен  
       1 Осећам да ћу можда бити кажњен  
       2 Очекујем да будем кажњен  
       3 Осећам да сам кажњен
  
7.     0 Не осећам да сам разочаран самим собом  
       1 Разочаран сам самим собом  
       2 Згађен сам над собом  
       3 Мрзим самог себе

8. 0 Не осећам се горим од других  
1 Критичан сам у односу на своје слабости и грешке  
2 Стално кривим себе због својих грешака  
3 Кривим себе због свега лошег што се догоди
9. 0 Не размишљам да се убијем  
1 Размишљам о самоубиству, али то не бих учинио  
2 Волео бих да се убијем  
3 Убио бих се да имам прилике да то учиним
10. 0 Не плачем чешће него обично  
1 Плачем више него раније  
2 Стално плачем  
3 Раније сам могао да плачем, али сада више не могу иако осећам потребу
11. 0 Не осећам да сам раздражљивији него обично  
1 Раздражљив сам и узнемири се лакше него пре  
2 Непрекидно сам раздражен  
3 Више ме уопште не иритирају ствари које би ме раније иритирале
12. 0 Нисам изгубио интересовање за друге људе  
1 Мање се интересујем за друге људе него раније  
2 Углавном сам изгубио интересовање за друге људе  
3 Потпуно сам изгубио интересовање за друге људе
13. 0 У стању сам да доносим одлуке као и раније  
1 Одлажем доношење одлука чешће него раније  
2 Имам већих потешкоћа у доношењу одлука него раније  
3 Уопште нисам у стању да доносим одлуке
14. 0 Не осећам да изгледам лошије него раније  
1 Забринут(а) сам да изгледам старо и непривлачно  
2 Осећам сталне промене у свом сољашњем изгледу које ме чине непривлачни(о)м  
3 Верујем да сам ружан(а)
15. 0 Могу да радим добро као и раније  
1 Морам да уложим посебан напор да бих нешто започео  
2 Марам да улажем веома много напора да бих било шта урадио  
3 Уопште нисам у стању да радим
16. 0 Спавам добро као и обично  
1 Не спавам више тако добро  
2 Будим се сат-два раније него обично и тешко ми је да поново заспим  
3 Будим се неколико сати раније него обично и више нисам у стању да заспим



17. 0 Не замарам се више него обично  
1 Лакше се замарам него раније  
2 Замара ме готово све што радим  
3 Сувише сам уморан да бих било шта радио
18. 0 Апетит ми није слабији него обично  
1 Апетит ми више није тако добар као пре  
2 Имам врло слаб апетит  
3 Уопште више немам апетит
19. 0 У последње време нисам изгубио много на тежини  
1 Изгубио сам више од 2,5 кг  
2 Изгубио сам више од 5 кг  
3 Изгубио сам више од 7,5 кг
20. 0 Не бринем о свом здрављу више него обично  
1 Забрињавају ме телесни симптоми као што су разни болови, лоше варење, затвор  
2 Веома ме брине моје физичко стање, тако да ми је тешко да мислим о другим стварима  
3 Толико ме брине моје физичко стање да ни о чему другом не размишљам
21. 0 Нисам приметио да се у последње време мање интересујем за секс  
1 Мање сам заинтересован за секс него пре  
2 Много мање се интересујем за секс  
3 Потпуно сам изгубио интересовање за секс

## **BIOGRAFIJA**

Suzana Matković, rođena je 18.10.1963. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu, a potom Srednju medicinsku školu – pedijatrijski smer. Medicinski fakultet u Beogradu završila je 1989.godine.

Od 1994.g. u stalnom je radnom odnosu u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, najpre na Odeljenju za maligne hemopatije, a od 2003.g. na Odeljenju za sarkome, melanoma i urološke malignitete.

Specijalizaciju iz interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu završila je 2003.godine, a 2016.godine odbranila je završni rad iz uže specijalizacije iz onkologije. Zvanje primarijus stekla je 2017.godine.

Autor je većeg broja stručnih radova publikovanim u međunarodnim i domaćim časopisima. Rezultate kliničkog i naučnog rada prezentovala je na brojnim skupovima u zemlji i inostranstvu. Učestvovala je u izradi Nacionalnog vodiča za melanom – prevencija, dijagnostika i lečenje, 2019.godine.

Uz aktivno dugogodišnje učestvovanje u svakodnevnom kliničkom i konzilijarnom radu u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije od 2005.godine učestvovala je u sprovođenju oko 20 međunarodnih kliničkih studija faze II i III kao koistraživač i glavni istraživač.

Član je Evropskog udruženja medikalnih onkologa, Udruženja medikalnih onkologa Srbije, Srpskog lekarskog društva, Kancerološke sekcije i Intersekcijskog odbora za melanom SLD-a.

Doktorske akademske studije iz oblasti epidemiologije upisala je 2015. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

образац изјаве о ауторству

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Сузана Матковић

Број индекса ЕП 14/15

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

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

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

### Потпис аутора

У Београду, 30.08.2021.

Сузана Матковић

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Сузана Матковић

Број индекса ЕП 14/15

Студијски програм Епидемиологија

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

Ментор Проф. др Наташа Максимовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 30.08.2021.

Suzana Matkovic'

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

---

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

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CCBY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CCBY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 30/08/2021.

Suzana Mathome'

---

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.