

**NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017. godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**"Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga za rak grli a materice
u beogradskoj opštini ukarica"**

kandidata dr Miomira Milenkovi a, zaposlenog u Domu zdravlja "Dr Simo Miloševi " u Beogradu. Mentor je prof. dr Živko Periši .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vesna Kesi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetlana Dragojevi Diki , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Svetislav Tati , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Doc. dr Bojana Mateji , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Atanasije Markovi , profesor u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Miomira Milenkovi a napisana je na ukupno 117 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 45 tabela i 20 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je detaljno izložena aktuelna epidemiološka situacija za rak grli a materice (RGM) kod nas i u svetu. Ukazano je na etiološku povezanost RGM sa HPV infekcijom a precizirana je uloga i drugih faktora rizika koji u estvuju u nastanku ove bolesti. Obrazložene su i

detaljno pojašnjene mere primarne, sekundarne i tercijarne prevencije raka grli a materice sa posebnim osvrtom na organizaciju preventivnih mera kod nas i u svetu. Definisani su i na adekvatan na in objašnjen pojam skrininga. Tako e su precizno navedene razlike izme u organizovanog (ORS) i oportunog skrininga (OPS) kao dva razli ita pristupa u sekundarnoj prevenciji ove bolesti. Poseban akcenat je stavljen na zna aj organizovanog skrininga i njegov doprinos u smanjenju obolevanja i smrtnosti od RGM u svetu. U uvodu su tako e predo ene okolnosti u kojima je organizovani skrining kao mera sekundarne prevencije raka grli a materice implementiran u svakodnevnu klini ku praksu u Srbiji i na teritoriji opštine ukarica.

Ciljevi rada su precizno definisani. Odnosili su se na analiziranje rezultata prvog trogodišnjeg ciklusa organizovanog skrininga za RGM (20.12.2012.-19.12.2015.) i njihovo upore ivanje sa rezultatima koji su postignuti u poslednjem trogodišnjem ciklusu oportunog skrininga (20.12.2009.-19.12.2012.) na osnovu ega su doneti korisni i konkretni zaklju ci za dalji rad na prevenciji raka grli a materice na teritoriji opštine ukarica.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je istraživanje sprovedeno na itavoj teritoriji opštine ukarica u Domu zdravlja “Dr Simo Miloševi ” kao prospektivno - retrospektivna opservaciono-deskriptivna studija. Opservirana su i upore ena dva sukcesivna trogodišnja perioda u kojima su primenjena dva tehni ki i organizaciono potpuno razli ita pristupa u prevenciji karcinoma grli a materice - oportuni skrining u periodu od 20.12.2009. do 19.12.2012. i organizovani skrining u periodu od 20.12.2012. do 19.12.2015. godine. Ciljnu populaciju (CP) ovog istraživanja inile su žene u dobu od 25.-64. godine života koje su u navedenom vremenskom periodu PAP-test uradile u okviru organizovanog ili oportunog skrininga. Detaljno su opisane osnovne razlike u organizaciji i metodologiji rada izme u ova dva posmatrana trogodišnja perioda. Precizno je definisana grupacija žena koja prema propozicijama Nacionalnog programa nije mogla da bude uklju ena u organizovani skrining. Opisan je skrining (Papanikolaou) test, tehnika uzimanja brisa, metoda bojenja citološkog preparata, dvostepeno tuma enje rezultata citološkog testiranja kao i kontrola kvaliteta rada. Na adekvatan na in je objašnjen postupak dopunske kolposkopske dijagnostike kao i na in postavljanja definitivne histopatološke dijagnoze u skriningu. Precizno su definisani instrumenti merenja koji su koriš eni za upore ivanje efikasnosti oportunog i organizovanog skrininga - procesni i ishodni pokazatelji skrining izvršenja. Detaljno su pobrojane sve statisti ke metode koje su koriš ene u analizi rezultata skrininga.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati tabelarno, grafički i tekstualno. **Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 207 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ove studije su pokazali da je ukupni (ORS+OPS) trogodišnji obuhvat ciljane populacije (25-64.) PAP-testom bio statistički značajno veći u periodu nakon implementacije organizovanog skrininga (20.12.2012.-19.12.2015.) u odnosu na trogodišnji period (20.12.2009.-19.12.2012.) kada je vršen isključivo oportuni skrining (37,41% vs. 21,4%, $\chi^2=3532.8$ $p<0.01$). Unutar ORS (20.12.2012.-19.12.2015.) urađeno je 17172 PAP-testa kod 16305 žena od čega je PAP-test bio pozitivan kod 622 (3,82%) žene. U paralelnom OPS je urađeno 7865 PAP-testova kod 5284 žena CP (25.-64.) koje nisu prethodno participirale u ORS od čega je PAP-test bio pozitivna kod 144 (2,7%) žene. Tokom prethodnog OPS (20.12.2009.-19.12.2012.), urađeno je 20235 PAP-testova kod 12117 žena od čega je PAP-test bio pozitivan kod 311 (2,6%) žena. Statistički značajno veći broj pozitivnih PAP-testova je otkriveno u okviru ORS u odnosu na OPS i to kako pre, tako i u trogodišnjem periodu nakon implementacije ORS ($p<0,01$). Potrošnja brisa je bila statistički značajno manja ($p<0,01$) unutar ORS (1,05 po ženi) u odnosu na prethodni OPS (1,67 po ženi) kao i u odnosu na paralelni OPS (1,49 po ženi). Patohistološka (PH) verifikacija promena na GM je u okviru ORS urađena kod 305 žena od čega je PH rezultat bio negativan za CIN/ICC kod 182 (59,7%) žene, CIN1 je otkriven kod 27 (8,9%), CIN2 kod 25 (8,2%), CIN3 kod 47 (15,4%) žena, dok je invazivni karcinom (ICC) otkriven kod 24 (7,9%) žene. Interval kancer je konstatovan kod dve žene. PH verifikacija promena na GM je u okviru paralelnog OPS urađena kod 68 žena od čega je PH rezultat bio negativan za CIN/ICC kod 50 (73,5%), CIN1 je otkriven kod 5 (7,6%), CIN2 kod 3 (4,4%), CIN3 kod 4 (5,9%) žene a ICC kod 6 (8,8%) žena. Interval kancer je potvrđen kod jedne žene. U prethodnom OPS (20.12.2009.-19.12.2012.) PH verifikacija promena na GM je urađena kod 147 žena od čega je PH rezultat bio negativan za CIN/ICC kod 103 (70,1%), CIN1 je otkriven kod 7 (4,8%), CIN2 kod 6 (4,1%), CIN3 kod 9 (6,1%) žena a ICC kod 22 (15,0%) žene. Interval kancer je potvrđen kod šest žena. Unutar ORS kao i unutar ukupnog skrininga (20.12.2012.-19.12.2015.) otkriveno je statistički značajno više CIN+ lezija u odnosu na period OPS (20.12.2009.-19.12.2012; $\chi^2=15,7$ vs.

12,0; $p < 0,001$). Stopa detekcije CIN1+ kao i CIN2+ lezija bila je statistički značajno veća unutar ORS u odnosu na prethodni OPS kao i u odnosu na paralelni OPS (GV.CIN1+: $\chi^2 = 4701,2$ vs $3381,4$; GV.CIN2+: $\chi^2 = 20,2$ vs $14,2$; $p < 0,01$). Statistički značajno više operabilnih karcinoma je bilo unutar ORS u odnosu na OPS ($\chi^2 = 4,43$ $p < 0,05$). Senzitivnost ORS kao i ukupnog skrininga u periodu 20.12.2012.-19.12.2015. je bila statistički značajno veća ($p < 0,05$) u odnosu na senzitivnost prethodnog OPS (20.12.2009.-19.12.2012.). PPV je bila statistički značajno veća ($p < 0,05$) u ORS u odnosu na prethodni OPS (20.12.2009.-19.12.2012.) kao i u odnosu na paralelni OPS (20.12.2012.-19.12.2015.).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ovog istraživanja su sistematično upoređivani sa rezultatima istraživanja drugih autora. Analiza rezultata je pokazala da je u prvom trogodišnjem ciklusu ORS (20.12.2012.-19.12.2015.) obuhvat ciljne populacije pozivima za testiranje bio relativno mali 42,4% dok su odaziv i saglasnost žena sa testiranjem bili značajno veći (69,7% i 66,7% respektivno) što je pripisano dobro organizovanoj socijalnoj kampanji na teritoriji opštine ukarica. Prema podacima iz literature, niska pokrivenost CP pozivima na početku ORS uo čena je i u drugim zemljama Evrope ali vremenom, nakon što se organizacioni problemi prevaziđu, obuhvat pozivima, odaziv i saglasnost sa testiranjem rastu pa je danas u razvijenijim zemljama Zapada sa dužom istorijom ORS pokrivenost pozivima izuzetno visoka, u Italiji 75% a u Engleskoj, Finskoj, Holandiji ali i u Poljskoj preko 98% (Anttila 2009, Spaczyński 2010, Duggan 2012).

Postoji opšta saglasnost da je obuhvat testiranjem ključni procesni pokazatelj skrining izvršenja koji direktno utiče na ukupne rezultate skrininga a podaci iz literature ukazuju na činjenicu da je pad stope incidence i mortaliteta od RGM realno otkrivati tek nakon što obuhvat CP testiranjem postane značajno veći (Laara 1987, Arbyn 2009, Asotic 2014). Rezultati ove studije su pokazali da je ukupni (ORS+OPS) trogodišnji obuhvat ciljne populacije (25.-64.) PAP-testom bio statistički značajno veći u periodu nakon implementacije ORS (20.12.2012.-19.12.2015.) u odnosu na trogodišnji period (20.12.2009.-19.12.2012.) kada je vršen isključivo oportuni skrining. Analiza rezultata skrininga u Nordijskim i drugim zemljama Evrope je pokazala da postoji vrsta korelacija između pada stope obolevanja i umiranja od RGM i pokrivenosti populacije organizovanim skriningom. U Finskoj je nakon implementacije organizovanog skrininga i većeg obuhvata ciljne populacije testiranjem, incidencija RGM od 14,8/100.000 u 1963. pala na 2,8/100.000 u 1992. što predstavlja

redukciju ukupne incidencije za 69,6% (Hakama 1997). U Engleskoj, nakon što je obuhvat populacije testiranjem porastao od 42% u 1988. godini na 85% u 1994. godini, incidenca invazivnog karcinoma je rapidno pala za 35% (Quinn 1999, Peto 2004). Zaključak je da se pad stope incidencije i mortaliteta na teritoriji ukarice može očekivati tek u narednim godinama kada obuhvat CP žena testiranjem bude značajno veći i približi se planiranom obuhvatu od 75%.

Ova studija je pokazala da je na teritoriji ukarice ekscesivna potrošnja brisa bila statistički značajno manja u trogodišnjem periodu nakon implementacije organizovanog programa skrininga (16% u periodu 2013.-2015.) u odnosu na poslednji trogodišnji period kada je vršen isključivo oportuni skrining (67% u periodu 2010.-2012.). U Norveškoj je takođe zapaženo da je već u prošle godine žena u organizovanom skriningu istovremeno bilo pronađeno manjom ekscesivnom potrošnjom briseva (Arbyn 2009). U Belgiji, gde je skrining predominantno oportuni, ekscesivna upotreba brisa prelazi 80% (Arbyn 2009) dok je u Engleskoj ekscesivna upotreba brisa unutar ORS ispod 10% (NHS 2016).

Rezultati su pokazali da je unutar ORS otkriveno značajno više PAP-pozitivnih briseva kao i da je stopa detekcije CIN-pozitivnih lezija bila statistički značajno veća u periodu nakon implementacije ORS (2013.-2015.) u odnosu na period kada je vršen isključivo oportuni skrining (2010.-2012.). Ovakav bolji rezultat ORS u odnosu na OPS pripisan je činjenici da su na samom početku implementacije ORS značajno poboljšani tehnički uslovi za rad. Dobijeni su novi mikroskopi, pamučni štapići i su zamenjeni špatulama i endocervikalnim četkicama. Načinjenicu da bolja oprema i tehnički savremeniji način uzorkovanja brisa može popraviti dijagnostičku tačnost PAP testa ukazali su i drugi autori (Yeoh 1999, Rekhi 2010). Za suboptimalne performanse skrininga baziranog na citološkom testu autori pre svega okrivljuju ograničene resurse i neadekvatno uzorkovanje brisa. (Swamy 2005, Whitaker 2009, Rekhi 2010). Randall sa saradnicima (2011) nalazi da je stopa detekcije premalignih lezija porasla za preko 47% nakon što se sa konvencionalne prešlo na Liquid based (LBC) tehniku pripreme citološkog preparata (132). Takođe, studija koju je Gustafsson sa saradnicima još 1995. sproveo u Švedskoj potvrdila je da je efikasnost u detekciji karcinoma in situ (CIN3) veća unutar organizovanog (3,0/1000) u odnosu na oportuni (2,1/1000) skrining. Zaključak studije je da stopa detekcije CIN ne zavisi samo od incidencije ovih lezija u CP žena već i od postavljene HPV granične vrednosti, tehnike uzorkovanja brisa i bojenja preparata, vrste

primenjenog skrining testa kao i drugih tehni kih i organizacionih uslova u kojima se sprovodi ORS.

Ve i broj studija naglašava injenicu da ORS omogu ava ne samo otkrivanje prekanceroznih lezija na grli u materice ve i dijagnostikovanje invazivne bolesti u njenoj najranijoj fazi kada je prognoza bolesti bolja a šanse za izle enjem zna ajno ve e (Macgregor 1994, Real 2000, Anttila 2009, Samson 2016). Na teritoriji ukarice je statisti ki zna ajno više operabilnih karcinoma (FIGO IIA) dijagnostikovano unutar ORS u odnosu na OPS. U centralnom regionu Portugala, u periodu pre implementacije ORS, ukupna zastupljenost operabilnog karcinoma GM bila je 18,6% dok je u periodu nakon implementacije ORS (1990.g) zastupljenost operabilnih slu ajeva porasla na 89,8% što je jasno ukazalo na injenicu da se dijagnoza RGM u organizovanom skriningu postavlja u ranijoj fazi bolesti. (Real 2000). U severoisti nim regionima Škotske gde je ORS implementiran sredinom šezdesetih godina, nakon višegodišnjeg perioda i tek od 1991. godine naj eš i stadijum u kome se otkriva rak grli a materice je stadijum I FIGO klasifikacije (Macgregor 1994). U skladu sa iskustvom pomenutih evropskih zemalja na teritoriji ukarice se ve a zastupljenost operabilnih slu ajeva RGM može o ekivati tek u narednim godinama ukoliko se principi na kojima se temelji ORS budu dosledno sprovodili.

U zaklju ku je konstatovano da su do okon anja ove studije (30. jun 2016.) senzitivnost i pozitivna prediktivna vrednost (PPV) PAP-testa bile zna ajno ve e u periodu nakon implementacije ORS (2013.-2015.) u odnosu na period kada je vršen isklju ivo OPS (2010.-2012.) kao i da e se kona na dijagnosti ka efikasnost ORS na ukarici mo i da proceni tek nakon okon anja narednog trogodišnjeg ciklusa skrininga. Ova ukupno ve a dijagnosti ka ta nosti organizovanog u odnosu na oportuni skrining objašnjena je injenicom da su u toku prireme za implementaciju ORS obezbe eni novi mikroskopi i bolja oprema, štapi i sa pamu nom vatom su zamenjeni špatulama i endocervikalnim etkicama, obavljena je dodatna edukacija kadra i uvedena kontrola kvaliteta rada od strane akreditovanog citopatologa koji je postavljao kona nu dijagnozu a pozivima za testiranje je obuhva ena i ona rizi na populaciju žena koje ne obavljaju redovno preventivne preglede što je pove alo šansu da se skrining testom eš e otkrije lezija na grli u materice. Sve je to uticalo da ukupna dijagnosti ka ta nost ORS bude ve a u odnosu na OPS što se ogledalo u ve oj stopi detekcije CIN lezija, ve oj senzitivnost i PPV i dijagnostikovanju invazivnog karcinoma u ranijem stadijumu bolesti. U zaklju ku je navedeno da je dalje unapre enje i doslednije sprovo enje principa

organizovanog skrininga neophodno kako bi se postigli Nacionalnim programom zacrtani ciljevi u prevenciji RGM na teritoriji ukarice.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Miomir Milenkovi , Tamara Naumovi , Živko Periši , Dušan Milenkovi . **Organised cervical cancer screening programme in the Belgrade municipality of Cukarica - Evaluation of process indicators.** J BUON. 2017 vol.22, no. 1 : 44-47.

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija “Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga za rak grli a materice u beogradskoj opštini ukarica” dr Miomira Milenkovi a kao prvi ovakav rad u našoj populaciji koji je uporedio procesne i ishodne pokazatelje oportunog i organizovanog skrininga na teritoriji jedne naše opštine, predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju zna aja koji organizovani skrining ima u prevenciji raka grli a materice u Srbiji. Na in prikupljanja podataka i analiziranja rezultata kao i opisana metodologija rada su prakti no primenljivi te mogu poslužiti kao model i za druge opštine u Srbiji. Rezultati studije su pokazali da je uvo enje ORS na teritoriji opštine ukarica dalo bolje rezultate u prevnciji RGM u odnosu na OPS što se ogledalo u zna ajno ve em obuhvatu CP žena PAP-testom, ve oj stopi detekcije CIN pozitivnih lezija, dijagnostikovanju invazivnog karcinoma u ranijem stadijumu bolesti, ve oj ukupnoj dijagnosti koj ta nosti organizovanog u odnosu na oportuni skrining, manjoj potrošnji briseva unutar ORS u odnosu na OPS pa samim tim i u ve oj uštedi zdravstvenog dinara. Ovakvi rezultati su važan dokaz opravdanog uvo enja ORS na teritoriji ukarice ali i u drugim opštinama i regionima Srbije. Istraživanje pružaja važan doprinos razumevanju problema sa kojima se susre e stru na javnost u procesu implementacije preventivnih programa u Srbiji. U diskusiji rezultata predložene su i konkretne mere za bolju ukupnu efikasnost ORS koje se mogu primeniti ne samo na teritoriji ukarice ve i u drugim opštinam i regionima Srbije. Dalje unapre enje i doslednije sprovo enje principa ORS je neophodno kako bi se postigli Nacionalnim programom zacrtani ciljevi u prevenciji RGM na teritoriji ukarice i itave Srbije.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija

rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 2017. god..

Članovi Komisije:

1. Prof. dr Vesna Kesić

2. Prof. dr Svetlana Dragojević Dikić

3. Prof. dr Svetislav Tatić

4. Prof. dr Bojana Matejić

5. Prof. dr Atanasije Marković

Mentor:

Prof. dr Živko Perišić
