

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.6.2016. godine, broj 5940/05, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

„Skrining registar u organizovanom skriningu raka grli a materice u Republici Srbiji”

kandidata dr Tamare Naumovi , zaposlene u Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovi Batut” u Beogradu. Mentor je prof. dr Živko Periši .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetlana Dragojevi Diki , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Vesna Kesi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Branislav Todorovi , profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Tamare Naumovi napisana je na ukupno 97 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura, i pet priloga. U disertaciji se nalazi ukupno 37 tabela, dva grafikona i osam slika. 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 definisano šta je rak grli a materice i glavne epidemiološke karakteristike ove bolesti kao i HPV infekcije, šta je skrining, i navedena je detaljna klasifikacija metoda otkrivanja raka grli a materice. Tako e, na adekvatan na in je objašnjen pojam Skrining registra (SR) i emu služi. U potpunosti je opisana struktura i ciljevi Skrining registra konstruisanog za prikupljanje podataka iz Programa organizovanog skrininga raka grli a materice (OSRGM). Prikazan je osvrt na skrining programe u Evropi, svetu kao i kod nas.

Definisan je i detaljno pojašnjen pojam SWOT analize, njena namena, sastavni elementi, kao i konačan cilj njene primene – dobijanje strategija, njihova podjela i značenje za dalju primenu.

Ciljevi rada su precizno definisani. Odnosili su se na analizu stopa obolevanja (u periodu od 2000. do 2011.godine-za Centralnu Srbiju) i umiranja (u periodu od 1991. do 2011.godine-za Republiku Srbiju) od raka grli i materice; zatim na analizu za identifikovanje postojećih snaga i mogućnosti, kao i slabosti i prepreka uvođenju Skrining registra u program organizovanog skrininga raka grli i materice. Takođe, kao cilj rada navedena je i analiza rezultata organizovanog skrininga raka grli i materice u vidu studije preseka – analiza procesnih indikatora (odziv, obuhvat, pokrivenost pozivima) i deskriptivne epidemiološke studije – određivanje nezavisnih prediktora različitih stadijuma lezija raka grli i materice i slaganje citoloških nalazima kolposkopije i pato-histološkim nalazima.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o hibridnoj studiji koja je uključivala deskriptivnu epidemiološku studiju u kojoj je vršena analiza stopa incidencije i mortaliteta od raka grli i materice, SWOT analizu za uvođenje Skrining registra u program organizovanog skrininga raka grli i materice, i studiju preseka u kojoj je vršena analiza podataka iz programa organizovanog skrininga raka grli i materice.

Opisan je način dobijanja podataka o stopama incidencije i mortaliteta od raka grli i materice i objašnjen je način njihove analize.

Potom je detaljno opisan način izvođenja SWOT analize po koracima za formiranje standardne matrice (SWOT) i Upitnika za ocenu faktora – inicijala SWOT analize. Opisan je način dobijanja veličine uzorka, intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključivanje/isključivanje ispitanika iz studije. Opisan je i način izbora faktora i postupak dobijanja strategija.

Zatim je cilj navedena je specifičnost metodologije za analizu procesnih indikatora iz Programa OSRGM – model „standardizacije” različitosti u dužini trajanja sprovođenja skrininga u domovima zdravlja uključenim u program OSRGM. Zatim, za drugi dio trećeg cilja, naveden je opis sadržaja naloga Skrining registra koji su konstruisani sa ciljem prikupljanja podataka, odnosno formiranja jedinstvene baze za potrebe ovog istraživanja, kao i statističke metode koje su korišćene u analizi podataka.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugog istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata u ovoj doktorskoj disertaciji.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 131 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Trend kretanja standardizovanih stopa incidencije (SSI) u centralnoj Srbiji, u periodu od 2000. do 2011. godine, pokazuje pad, sa prosečnom stopom promene -1,02% (95% IP= -2,3, 0,3). U posmatranom periodu, u centralnoj Srbiji, najviša SSI je bila u 2002. godini (27,2 na 100.000), a najniža u poslednjoj godini posmatranog perioda -u 2011. godini (22 na 100.000).

Trend kretanja standardizovanih stopa mortaliteta (SSM) od RGM u Republici Srbiji u periodu od 1991. do 2011. godine pokazivao je konstantan i značajan porast (PGPP = + 0,7, 95% IP = 0,3-1,1, p <0,05). Takav trend je bio prisutan i uzrasnim kategorijama od 45. do 74. godine života žena u Republici Srbiji. Najviša SSM je zabeležena u 2008. godini i iznosila je 8,17 (na 100.000 žena), a najniža na početku posmatranog perioda: 6,05 (na 100.000 žena).

Prema rezultatima SWOT/TOWS analize, dobijena strategija komparativne prednosti nastala je ukrštanjem mogućnosti kao inoća iz spoljašnjeg okruženja i snaga kao inoća iz unutrašnjeg okruženja Skринing registra. Podrazumeva da se održi izgrađena SR u smislu rutinske upotrebe, ali uz dodatno usavršavanje i podešavanje dobijanjem sredstava iz novih projekata.

U gotovo pune dve godine sprovođenja skринinga (23 meseca) pokrivenost pozivima je iznosila 61,6%, obuhvat 35,3%, odziv 57,3%. Najveće stope obuhvata ciljne populacije postigli su DZ Aranđelovac (65,2%), DZ Kruševac (55,9%), i DZ Sremska Mitrovica (51,6%) a najmanje DZ Zrenjanin (16,2%) i DZ Valjevo (20,5%). Najbolje rezultate za odziv imali su DZ Kragujevac (87,8%), DZ Trstenik (85,3%), i DZ Kraljevo (82,9%).

Rezultati dobijeni iz baze posebno formirane za potrebe ovog istraživanja su pokazali da je prosečna starost korisnica zdravstvene zaštite u Programu OSRGM bila 43,1 godina. Najveći broj žena koje su se odazvale pozivu i došle da urade Pap test je imalo stalnog partnera (73,4%), dvoje dece, i bile su nepuša i (56,0%). Prosečna starost stupanja u seksualne odnose iznosi la je 18 ($\pm 2,05$) godina. Od poslednje posete ginekologu prošlo je u proseku (medijana) oko 3 godina (minimum=1, maksimum=10, opseg=9), a žene srednjeg i višeg obrazovanja su češće odlazile na Pap test u odnosu na žene visokog obrazovanja; dok su žene pušačice odlazile kod ginekologa u odnosu na žene nepušačice. Takođe, statistički značajno češće su na pregled kod ginekologa odlazile žene koje nisu imale abortuse, u odnosu na one koje su ih imale. Pozitivan nalaz je imalo ukupno 17,9% žena, najviše u grupi uzrasta 38–50 godina,

srednjeg obrazovanja (53,6% žena je imalo lakši stepen promene, a 50,6% teži stepen promene) i udate, žene koje imaju stalnog partnera (72,3% lakši stepen promene, i 68,7% teži stepen promene). U grupi žena sa težim oblikom lezije bilo je najviše žena puša a (49,4%). Teži stepen promena eš e su imale žene puša i i žene sa etiri i više partnera.

Slaganje nalaza citoskrinera i supervizora mereno je Cohenovim Kappa K koeficijentom za koje je dobijena vrednost=0,94 , 95% IP=0,91-0,97.

Prema rezultatima univarijantne logisti ke regresije, zna ajni prediktori blažih promena elija grli a materice su: godine zapo injanja seksualnog odnosa i puša ki status (OR = 0,89, drugi OR = 1,94 respektivno), a u modelu multivarijantne logisti ke regresije (MVLK) za pojavu blažeg stepena promena elija grli a materice, zna ajan prediktor je ostao da bude puša ki status. Rezultati univarijantne logisti ke regresije za dobijanje prediktora težeg stepena promena na elijama grli a materice u odnosu na normalan nalaz Pap testa pokazali su da je zna ajan prediktor razvoja težeg stepena promena na elijama grli a materice puša ki status. Žene puša i imaju oko 2,5 puta ve u šansu da imaju teži stepen promena u odnosu na one bez ikakvih promena.

Najve i procenat abnormalnih kolposkopskih nalaza bio je AW epitel (19%), potom jod negativan epitel (17,4%) i mozaik (11,8%). Izra unata pozitivna prediktivna vrednost kolposkopije u odnosu na Papanikolau test je 0,64 (95% IP=0,56-0,70). Od patohistoloških nalaza naj eš e su bile prisutne dijagnoze L-SIL. Malignih tumora nije bilo u izveštajima za mesec dana. Kappa koeficijent-slaganje nalaza supervizora (Pap testa) i pato-histološkog nalaza težine promena na elijama grli a materice je 0,83, 95% IP=0,671-0,995.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ovog istraživanja su sistemati no upore ivani sa rezultatima istraživanja drugih autora. Rezultati naše studije sprovedene za period 2000–2011. godine, prikazuju pad trenda standardizovanih stopa incidencije (godišnja prose na promena – GPP trenda od -1,02%, 95% IP= -2,3, 0,3).

Prema izveštaju Internacionalne agencije za istraživanje o karcinomima (eng. IARC), u zemljama koje dugi niz godina sprovode program organizovanog skrininga, sli ne analize pokazuju pad stopa incidencije (IARC Handbooks of Cancer Prevention 2005). Tako, Velika Britanija beleži strm pad stopa incidencije mortaliteta od 7% na godišnjem nivou od 1990. godine kada je uspostavljen dobar sistem pozivanja i ponovnog pozivanja žena na skrining, kao i sistem kontrole kvaliteta sprovo enja skrininga.

Arbin i sar. su ispitivali stope obolevanja i smrtnosti od RGM u Baltičkim zemljama, Bugarskoj i Rumuniji koje nemaju organizovan program skrininga. Oni su dobili sledeće rezultate: trend standardizovanih stopa incidencije (SSI) u Estoniji je u vidu horizontalne linije još od ranih 1980-ih; u Litvaniji, stopa incidencije se povećala između 1992. i 2004. godine (GPP=+3,4); a u Bugarskoj i Rumuniji, trendovi SSI pokazuju porast sa vrednošću u GPP od +3,1% i +1,7% respektivno (Arbyn M, 2011).

Po pitanju trenda stopa smrtnosti od RGM, naše istraživanje je pokazalo da je tokom istavog posmatranog perioda od 21 godinu, odnosno za period 1991–2011. godina, prisutan je stabilan rast (GPP=+0,7% godišnje) standardizovanih i pojedinih uzrasno-specifičnih stopa na teritoriji Republike Srbije. U već pomenutoj studiji Arbina i saradnika, standardizovane stope mortaliteta (SSM) u Baltičkim zemljama su pokazale porast u Letoniji sa vrednošću u GPP od +1,5%, u Litvaniji +1,3%, Bugarskoj +3,0% i u Rumuniji +0,4% (Arbyn i sar, 2011). Ovakvi rezultati se dovode u vezu sa istorijskim nedostatkom organizovanog skrining programa. Nasuprot ovakvim rezultatima, u zemljama severne Evrope u kojima su uspostavljeni skrining programi pre više decenija (Danska, Finska, Švedska i Velika Britanija), beleže se opadajući i trendovi stopa mortaliteta (Arbyn i sar, 2009). Negativan nagib trenda bio je veoma strm (GPP = -15,6%) u prvim godinama analize stopa u Finskoj koja ima skrining program uveden još šezdesetih godina prošlog veka. Kasnije je nagib trenda opadanja SSM postao manji (GPP = -4,7%). U Republici Irskoj se beleži skroman, ali konstantan opadajući i trend (GPP = -1,1, 95% CI 1,4 do -0,7%, bez značajnog joinpointa) (Arbyn i sar, 2009).

Nakon tridesetogodišnjeg sprovođenja programa organizovanog skrininga RGM, trendovi stopa incidencije i mortaliteta u Finskoj pokazuju pad oko 80% u odnosu na godinu po etka sprovođenja skrininga (Anttila A., 2007).

U studiji sprovedenoj u Holandiji, rezultati joinpoint analize stopa incidencije i mortaliteta RGM ukazuju na pad trenda ovih stopa koji je objašnjen intenziviranjem revidiranog programa skrininga u ovoj zemlji (De Kok IM, 2011).

Program OSRGM u Srbiji je konstruisan prema Evropskim preporukama za kontrolu kvaliteta, te se u našoj zemlji prate najvažniji procesni indikatori za jedan skrining program: pokrivenost pozivima, obuhvat i odziv (Uredba, „Službeni glasnik RS”, br. 73/1336).

Podaci iz naše studije ukazuju da ukupna pokrivenost pozivima za prvih gotovo dve godine sprovođenja Programa OSRGM iznosi 61,6%.

Evropska studija Antile i saradnika je prikazala rezultate Velike Britanije, Finske i Holandije, zemalja koje su ostvarile najveće u pokrivenost pozivima na godišnjem nivou (107%, 105%, 102%, respektivno) (Anttila, A., 2004).

Tokom prvih 23 meseca sprovođenja organizovanog skrining programa, u 16 domova zdravlja postignut obuhvat Pap testom u Programu OSRGM je bio 35,3%. Međutim u evropskim zemljama Finska ima najveći i ukupni obuhvat skriningom – od oko 90%. U kohortnoj studiji sprovedenoj sa ciljem da se izmeri efekat skrininga, za odziv žena od oko 85% efektivnost skrininga je bila 80% (35, 59). Veliki obuhvat zabeležen u Švedskoj (oko 50–70%) i u Danskoj u predelu ostrva Fin (85%) i grada Kopenhagena (73%) (IARC Handbooks of Cancer Prevention 2005).

U Belgiji su se na nacionalnom nivou vrednosti obuhvata razlikovale po ciklusima po ev od 1996. do 2006. u opsegu od 55,9 od 61,2% posmatrano ukupno. Obuhvat se razlikovao po uzrasnim grupama žena. Naime, obuhvat je bio 70% u uzrasnoj dobi od 25 do 34 godina, 67% u uzrastu 35 do 39 godina, a najmanji 44% u uzrasnoj grupi 60–64% (Arbyn M., 2014).

Naši rezultati pokazuju da je odziv za prvih skoro dve godine sprovođenja programa OSRGM bio 57,3%. Rezultati iz studije sprovedene u Finskoj su pokazale da je odziv na skrining Papanikolau testom bio 72,6% za period 2011–2012. godine (Virtanen A., 2015), a u Poljskoj je dostigao 24% u 2012. godini (Januszek-Michalecka, L, 2013). U Nemačkoj godišnji odziv u toku tri godine sprovođenja programa skrininga iznosio je 80% (Scherneck U, 2000).

Registri namanjeni skriningu – Skrining registri omogućuju dobijanje podataka o socio-demografskim karakteristikama žena koje se uključuju u program skrininga (Taylor SJ, 2013; Macansh S, 2011; Anttila, 2015).

Naša studija je sprovedla pilot projekat-softver za Skrining registar prilagođen ciljevima skrining programa, dizajniran tako da može da isprati sve korake stručno-metodološkog uputstva iz Uredbe (Uredba, „Službeni glasnik RS”, br. 73/13), od prijema žene do postavljanja konačne dijagnoze od strane patologa.

Skrining registar u Švedskoj, Nemačkoj, Finskoj, Australiji služi za sakupljanje svih rezultata iz programa skrininga koji se sprovode u tim zemljama.

Rezultati našeg istraživanja proistekli iz baze preko modela Skrining registra (pilot projekat za ovo istraživanje) pokazuju da su se na testiranje uključile žene koje imaju srednje obrazovanje, stalnog partnera, nepuša i, sa dvoje dece. Rezultati citologije pokazali da su najčešće promene na cervikalnim ćelijama grlišta materice u redu ASCUS-a – 7,5% kao i L-SIL 7,3%, a da je H-SIL nađen ukupno u 0,3% žena. Malignih promena nije bilo.

Podaci i rezultati iz češkog nacionalnog registra za skrining raka grli a materice, prikazani u nedavno objavljenom istraživanju pokazuju da je u 2012. godini bilo 96% žena sa negativnim nalazom, a da je najviše žena koje su imale pozitivan nalaz, bilo sa dijagnozom ASCUS- 46,6% i L-SIL- 34,7%, a da je HSIL imalo 4,5% žena (58).

Rezultati naše studije su pokazali da su žene nepuša i imale naj eš e normalan nalaz Pap testa, dok su žene puša i imale naj eš e teži stepen lezija grli a materice. Pušenje je ujedno predstavljalo i faktor rizika, odnosno zna ajan prediktor kako lakšeg stepena promena na elijama grli a materice (OR=1,94) tako i težeg stepena lezija (OR= 2,44). Naši rezultati su pokazali da su i godine zapo injanja seksualnih odnosa zna ajan prediktor lakšeg stepena promena na elijama grli a materice (OR=0,89).

Naša studija je omogu ila pore enje nalaza supervizora i patologa, kroz izra unavanje Kappa K koeficijenta (0,83). U pomenutoj studiji Bodala i saradnika ra ena je i korelacija izme u nalaza Pap testa i histoloških rezultata, i dobijena visoko statisti ki zna ajna povezanost izme u ove dve vrste dijagnosti kih procedura (130), uprvo sli no našoj metodologiji i rezultatima.

Radi procene i plana održivosti našeg pilot SR prilago enog za potrebe ovog istraživanja sprovedena je i SWOT/TOWS analiza. Važno je preduzeti strateško planiranje radi sagledavanja ne samo unutrašnjih karakterisika SR (njegovih snaga i slabosti), ve i inilaca spoljašnjeg okruženja.

Rezultati su pokazali da je najve a snaga ovog SR objedinjeno prikupljanje podataka. Kao njegova najve a slabost prepoznata je nemogu nost da doktori (specijalisti ginekologije) u domu zdravlja ne mogu imati uvid u kompletan izveštaj o ženama koje dolaze na testiranje. Sa druge strane kao mogu nosti su izdvojene opcije za rutinsko koriš enje sistema registracije poput ovog; nov na in izveštavanja prema Kancelariji za skrining u IZJZS, drugim pojedincima-istraživa ima ili relevantnim institucijama; postojanje zakona i potrebnog pravnog okvira za nesmetano koriš enje sistema elektronske komunikacije i sakupljanja podataka putem SR.

Iz ukrštanja mogu nosti i snaga proizilazi da je potrebno raditi na održivosti Programa OSRGM u Republici Srbiji uz podršku zakona i Uredbi. U tom smislu neophodni prvi koraci bi bili: prilago avanje Uredbe u skladu sa promenom okolnosti – odnosno uvo enjem SR, ili dopune zakona za omogu avanje podrške elektronskoj komunikaciji ove vrste. Istovremeno, dodatna strategija bi bila ja anje ljudskih resursa u cilju informati ke podrške i koriš enja SR.

Ovo bi doprinelo povezivanju i sa bazama nekih drugih internacionalnih centara i razvoju epidemioloških istraživanja kakva su već objavljena (Van Der Aa MA, 2008).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Naumovic T, Jovanovic V, Ilic D, Rakic U, Mirkov D, Perisic Z. Performance indicators collected from primary health centres included in organised cervical cancer screening programme in the Republic of Serbia. J BUON. 2015 May-Jun;20(3):842-6.

2. Naumovic T, Miljus D, Djoric M, Zivkovic S, Perisic Z. Mortality from cervical cancer in Serbia in the period 1991-2011. J BUON. 2015 Jan-Feb;20(1):231-4.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Skrining registar u organizovanom skriningu raka grli a materice u Republici Srbiji” dr Tamare Naumovi , kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju značaja postojanja organizovanog skrininga raka grli a materice i sistema registracije. Izgradnjom Skrining registra dobijen je značajan instrument pomoću koga se mogu efikasnije i brže prikupljati podaci iz Programa OSRGM, čime bi se dobio i efikasniji epidemiološki nadzor nad ovom bolesti, odnosno infekcijom HPV-om.

Postojanje Skrining registra doprinosi i epidemiološkom nadzoru skrining programa kroz preciznije/dopunjeno izveštavanje iz ustanova prema zavodima/institutima; preciznije sagledavanje toka Programa OSRGM, po koracima i kroz indikatore; nove procesne indikatore: npr. obuhvat/odziv po godištima, ili nekim drugim socio-demografskim karakteristikama (mestu stanovanja, ekonomskom statusu, obrazovanju, pismenosti); nove ishodne indikatore (broj žena određenog godišta ili drugih karakteristika sa premalignim lezijama radi pojačanja zdravstvenovaspitnih aktivnosti); radi dobijanja detaljnijih podataka o ženama ciljne populacije koje su došle na skrining pregled u okviru Programa OSRGM; kontrolu kvaliteta u Programu OSKGM (metode uispitivanja kaotičnosti, tačnost dijagnostičkih metoda PPV); preciznijeg praćenja epidemioloških indikatora u okviru programa OSRGM (prevalencije HPV infekcije/premalignih lezija grli a materice, incidencije RGM); podršku i razvoj različitih epidemioloških istraživanjima, poređenje rezultata sa drugim epidemiološkim i statističkim izveštajima.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija

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

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

U Beogradu, 5.7.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Svetlana Dragojević Diki

Prof. dr Vesna Kesić

Prof. dr Branislav Todorović

Mentor:

Prof. dr Živko Perišić
