

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
www.ucg.ac.me/med
infomedf@ucg.ac.me



**FACULTY OF
MEDICINE**

Address: Kruševac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
www.ucg.ac.me/med
infomedf@ucg.ac.me

Broj: 1656/18-1
Podgorica, 22.10.2024. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U prilogu akta dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta i obrazac D3 sa prapatnom dokumentacijom za kandidata dr med Mirjanu Nedović Vuković, na dalje postupanje.

S poštovanjem.

**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 1656/18
Podgorica, 17.10.2024. godine

Na osnovu člana 64 Statuta Univerziteta Crne Gore a u skladu sa članom 43 i 55 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta, na sjednici održanoj dana 17.10.2024. godine, donijelo je

O D L U K U

I Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, pod nazivom: **"Primjena regresionih metoda u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine"**, kandidata dr med Mirjane Nedović Vuković.

II Predlaže se Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom "Primjena regresionih metoda u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine" kandidata dr med Mirjane Nedović Vuković, i imenuje Komisiju za odbranu doktorske disertacije, u sastavu:

- **Prof. dr Mileta Golubović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;
- **Prof. dr Zoran Bukumirić**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu - mentor
- **Prof. dr Dragan Laušević**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, komentor;
- **Prof. dr Milica Martinović**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;
- **Doc. dr Tanja Boljević**, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

Obrazloženje

U skladu sa članom 42 Pravila doktorskih studija, doktorska disertacija: "Primjena regresionih metoda u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine" kandidata dr med Mirjane Nedović Vuković i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, dostavljeni su Biblioteci Univerziteta Crne Gore 30.08.2024. godine. Obavještenje o tome objavljeno je na web stranici i na oglasnoj tabli Medicinskog fakulteta kao i u dnevnim novinama „Pobjeda“ dana 02.09.2024. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta je po isteku roka od 15 dana razmatralo Izvještaj i konstatovalo da nije bilo primjedbi, te predlaže Senatu Univerziteta Crne Gore, da prihvati doktorsku disertaciju "Primjena regresionih metoda u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine" kandidata dr med Mirjane Nedović Vuković, i imenuje Komisiju za odbranu iste.

Shodno navedenom, odlučeno je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

Dostavljeno:

- Centru za doktorske studije
- Senatu UCG
- dosije
- a/a Vijeća

OCJENA DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU		
Titula, ime i prezime	Dr med. Mirjana Nedović Vuković	
Fakultet	Medicinski fakultet u Podgorici-Univerzitet Crne Gore	
Studijski program	Medicina	
Broj indeksa	4/09	
MENTOR/MENTORI		
Prvi mentor	Prof. dr Zoran Bukumirić	Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija
Drugi mentor	Prof. dr Dragan Laušević	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
KOMISIJA ZA OCJENU DOKTORSKE DISERTACIJE		
Prof. dr Mileta Golubović	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
Prof. dr Zoran Bukumirić	Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija	
Prof. dr Dragan Laušević	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
Prof. dr Milica Martinović	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
Doc. dr Tanja Boljević	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
Datum značajni za ocjenu doktorske disertacije		
Doktorska disertacija i izvještaj Komisije dostavljen biblioteci UCG	30.08.2024.	
Javnost informisana (dnevne novine) da su Doktorska disertacija i Izvještaj Komisije dati na uvid	02.09.2024.	
Sjednica Senata na kojoj je izvršeno imenovanje Komisije za ocjenu doktorske disertacije	10. 07.2024. godine	
Uvid javnosti		
U predviđenom roku za uvid javnosti bilo je primjedbi?		

OCJENA DOKTORSKE DISERTACIJE

1. Pregled disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine“ kandidatkinje dr med. Mirjane Nedović Vuković organizovana je kroz sljedeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja i hipoteze, Metodologija, Rezultati, Diskusija, Zaključci, Prijedlozi mjera i Literatura. Disertacija ima ukupno 213 strana, 588 referenci, 18 tabela, 4 slike i 39 grafikona.

2. Vrednovanje disertacije**2.1. Problem**

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije je analiza trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori sa primjenom statističkih tehnika shodnoj najsavremenijoj praksi u ovoj oblasti.

Maligne neoplazme predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, kako na globalnom nivou tako i regionalno, uzrokujući sve veći broj smrtnih slučajeva među starijim, ali i mlađim populacijama. Istraživanje malignih tumora uopšte predstavlja složen izazov zbog različitih aspekata dijagnoze, liječenja i prevencije.

Postoji nedostatak dostupnih podataka o trendovima smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori. Ovo otežava razumijevanje stvarne situacije i procjenu učinkovitosti sprovedenih javnozdravstvenih mjera. Dok se smjernice i preporuke za liječenje malignih neoplazmi razvijaju, nedostatak detaljnih lokalnih podataka može dovesti do neadekvatnog planiranja i implementacije preventivnih i terapijskih strategija.

Globalni trendovi smrtnosti od malignih tumora, poput tumora jednjaka i želuca, pokazuju varijacije koje mogu biti povezane s regionalnim faktorima poput ekonomskog razvoja, dostupnosti zdravstvene zaštite i različitim pristupima prevenciji. Kontroverzno je koliko ove varijacije reflektuju efikasnost lokalnih strategija i nije uvijek jasno koliko su određene mjere primjenjive u različitim nacionalnim kontekstima.

Iako su programi skrininga, poput onih za kolorektalni rak, pokazali značajan napredak u nekim zemljama, postoji kontroverza oko njihove efikasnosti i uticaja na smrtnost u različitim populacijama. Neki istraživači sugerišu da skrining može imati ograničen uticaj u zemljama s niskim stopama bolesti zbog različitih socio-ekonomskih i kulturnih faktora. Pitanje je i koliko su skrining programi uspješni u smanjenju smrtnosti u zemljama u razvoju u poređenju s razvijenim zemljama.

Postoje različite globalne strategije za prevenciju i liječenje malignih tumora, ali ne postoji jedinstveni pristup koji je univerzalno prihvaćen. Razlike u primjeni tih strategija u različitim zemljama i regijama mogu izazvati kontroverzu o najboljoj praksi i strategijama koje treba

implementirati u specifičnim lokalnim kontekstima. Dok se nastoji poboljšati razumijevanje trendova smrtnosti od malignih tumora, kako globalno, tako i lokalno, postoji niz kontroverzi i neriješenih pitanja u vezi sa efikasnošću postojećih strategija i pristupa. Analiza trendova smrtnosti od malignih tumora, kako globalno, tako i lokalno, i dalje otvara brojna pitanja o efikasnosti postojećih strategija.

Regresiono modelovanje se široko primjenjuje u analizi trendova smrtnosti od malignih tumora i pruža korisne uvide u promjene tokom vremena, uključujući izračunavanje stopa umiranja (sirove, uzrasno-specifične, uzrasno-standardizovane) i analizu trenda u odnosu na pol i starosne grupe.

Priložena doktorska disertacija pruža detaljan uvid u epidemiologiju i strategije dijagnoze, prevencije i liječenja različitih malignih tumora u Crnoj Gori, uključujući maligni tumor jednjaka, želuca, debelog crijeva, jetre, pankreasa, grkljana, pluća, melanom kože, maligni tumor dojke, grlića materice, jajnika, prostate i mokraćne bešike. Sprovedene aktivnosti u cilju suzbijanja tumora u Crnoj Gori navode se kao pozitivni koraci, ali postoji neizvjesnost u vezi s njihovim stvarnim uticajem na trendove smrtnosti. Moguće je da su promjene u smrtnosti rezultat drugih faktora osim samih inicijativa, kao što su promjene u životnom stilu, poboljšanje opšte zdravstvene zaštite ili demografske promjene.

Podaci dobijeni ovom analizom pružaju uvid u situaciju smrtnosti u Crnoj Gori u vezi s malignim tumorima i postojećim strategijama prevencije i skrininga, kao i različitim izazovima u njihovom sprovođenju. Detaljna analiza smrtnosti u odnosu na tipove tumora, pol i starosne grupe identifikuje tumore koji po smrtnosti najviše opterećuju crnogorsku populaciju, kao i najugroženije grupe i trendove smrtnosti.

Primjećene globalne i regionalne razlike u stopama mortaliteta, trendovima smrtnosti i pristupu preventivnim strategijama i skriningu takođe su predmet rasprave u disertaciji. Dok su razvijene zemlje u velikoj mjeri usvojile napredne tehnologije za dijagnostiku i liječenje, zemlje s nižim HDI, poput Crne Gore, suočavaju se s izazovima u primjeni istih standarda. Efikasnost i pravednost pristupa skriningu u različitim ekonomskim i zdravstvenim sistemima ostaju neriješeni problem.

Ovakva analiza pruža dobar osnov za dalje odlučivanje u smislu nadzora nad tumorima, ukazujući na značaj korištenja nacionalnih podataka i njihove analize u svrhu pružanja veoma značajnih dokaza za donosiocima odluka i planiranje budućih preventivnih populacionih strategija. Prikupljanje detaljnijih podataka o trendovima i učincima mjera je ključno za razvoj ciljanih i efektivnih javnozdravstvenih politika.

U Crnoj Gori se posljednjih godina tumorima posvećuje veća pažnja te je sprovedeno niz aktivnosti u cilju njihovog suzbijanja. Shodno dostupnim informacijama i dostupnoj literaturi u disertaciji je napravljen detaljan osvrt na aktivnosti prevencije pojedinih tumora u Crnoj Gori. Priložena studija daje detaljan pregled preporučenih globalnih, evropskih i regionalnih strategija u nadzoru nad tumorima. Npr. u Evropi su uspostavljene smjernice za skrining

kolorektalnog raka i razvijeni standardi za osiguranje kvaliteta u dijagnozi i liječenju. Ove smjernice služe kao model za razvoj sličnih strategija u drugim zemljama, uključujući Crnu Goru. Crna Gora je implementirala Nacionalni program za rano otkrivanje raka debelog crijeva 2011. godine, koristeći iFOBT test. Program je dizajniran da smanji smrtnost od raka debelog crijeva i poboljša zdravstveno prosvjećivanje stanovništva. Rezultati ovog programa i njegovo dugoročno djelovanje na smanjenje smrtnosti trebaju biti pažljivo praćeni i evaluirani, a analize trendova smrtnosti su veoma važni alati u evaluaciji ishoda. Trendovi smrtnosti mogu varirati u zavisnosti od istorijskih i geografskih konteksta. To znači da se rezultati mogu razlikovati u odnosu na specifične lokalne karakteristike i promjene u zdravstvenoj politici i infrastrukturi tokom vremena. Razlikovanje uticaja ovih varijacija na analizu trenda ostaje neriješen izazov. Kontraverzna pitanja ukazuju na kompleksnost analize trenda smrtnosti od malignih neoplazmi i potrebu za sveobuhvatnijim pristupom koji uzima u obzir različite faktore.

Kompleksnom analizom trendova smrtnosti od malignih neoplazmi autorka disertacije nastoji ukazati na značaj kontinuiranih analiza, dajući detaljnu sliku o kretanju smrtnosti od malignih neoplazmi u Crnoj Gori u odnosu na pol i starosne grupe, razmatrajući moguće faktore koji su mogli uticati na smrtnost od tumora, rezimirajući sve preventivne aktivnosti na suzbijanju malignih tumora koje su se desile u Crnoj Gori za opservirani tridesetogodišnji period. Za svaki od razmatranih tumora napravljen je pregled faktora rizika za nastanak i smrtnost od navedenih tumora, kao i prikaz situacije u svijetu, Evropi i regionu po pitanju smrtnosti, a napravljeno je i poređenje stopa smrtnosti u Crnoj Gori, strategija dijagnostike, liječenja i prevencije u Crnoj Gori posebno za svaki od tumora u odnosu na dostupne podatke za globalni, evropski i regionalni nivo.

Ovakva analiza trenda pruža važan uvid u obrasce smrtnosti od malignih tumora, a dijelom odražava efikasnost sprovedenih javnozdravstvenih intervencija u nadzoru nad tumorima u Crnoj Gori ukazujući na potrebu za sveobuhvatnijim pristupom koji uzima u obzir različite faktore i izvore podataka. Rezultati se mogu primijeniti u javnozdravstvenoj politici i praksi i uticati na donošenje odluka i efikasnu identifikaciju i adresiranje specifičnih potreba i izazova u oblasti malignih neoplazmi. Objavljivanjem rezultata analize kroz šest publikovanih radova u renomiranim časopisima ovakva analiza doprinosi i globalnoj tendenciji nadzora nad tumorima.

2.2. Ciljevi i hipoteze disertacije

U skladu sa prethodno izloženim problemom definisani su ciljevi i hipoteze

CILJEVI

1. Izračunavanje stopa mortaliteta (sirova, uzrasno-specifična i uzrasno-standardizovana) kod evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine
2. Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori u ukupnoj populaciji za period 1990–2018. godine
3. Modelovanje trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine prema polu i dobnim grupama

HIPOTEZE

Na osnovu navedenih ciljeva definisane su sljedeće hipoteze:

1. Stopa mortaliteta kod evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine je slična trendovima zemalja u okruženju
2. Regresionim modelima procijenjene tačke pregiba trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori u skladu su s primijenjenim preventivnim mjerama
3. Regresionim modelima umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori procijeni će se teret koji će nositi umiranje od malignih neoplazmi prema polu i starosnoj grupi

2.3. Bitne metode koje su primijenjene u disertaciji i njihovu primjerenost. Ako je primijenjena nova ili dopunjena metoda, opišite šta je novo

Istraživanje je uključilo podatke o umiranju od malignih tumora u periodu od 1990. do 2018. godine. Godišnji broj umrlih od malignih tumora po polu i starosnim grupama su prikupljeni prema šiframa Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB 9, MKB 10 šifra) za sljedeće tipove malignih tumora: jednjaka (150, C15), želuca (151, C16), debelog crijeva - kolona i rektuma (153-154, C18-C21), jetre (155, C22) pankreasa (157, C25), ždrijela (161, C32), pluća (162, C33-C34), melanoma kože (172, C43), dojke (174, C50), grlića materice (180, C53), jajnika (183, C56), prostate (185, C61) i mokraćne bešike (188, C67).

Primarni izvor podataka su potvrde o smrti popunjene od strane ljekara koji određuje vrijeme i uzrok smrti. Izvor podataka do 2009. bio je Državni zavod za statistiku, a za period poslije 2009. izvor podataka o uzrocima smrti je Institut za javno zdravlje. Podaci o procjenama stanovništvu, koji služe kao imenilac u izračunavanju pokazatelja umiranja, preuzeti su od državne Uprave za statistiku.

U ovom radu računate su sljedeće stope: sirove, uzrasno-specifične i uzrasno-standardizovane. Za procjenu trendova po starosnim grupama korišćena je uzrasno-specifična, a za procjenu trendova na ukupnom nivou i po polu korišćena je starosno (uzrasno, dobno)-standardizovana stopa dobijena direktnom metodom u odnosu na svjetsku standardnu populaciju. Uzrasno-specifične stope su računate za 10-godišnje starosne grupe (0–4, 5–14, 15–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75–84, 85+) u kojima se smrt od tumora pojavila. Za uzrasno-specifične i uzrasno-standardizovane stope izračunate su odgovarajuće standardne greške koje su bile potrebne za rad u Joinpoint programu.

Varijacije u broju slučajeva smrti, stopama smrtnosti od analiziranih malignih tumora tokom vremena, trendovi mortaliteta procijenjeni su joinpoint regresionom analizom, linearnom regresijom, Poasonovom i negativnom binomnom regresijom.

Joinpoint regresiona analiza, koja je sprovedena u Joinpoint regresionom programu, verzija 5.0.2-May, 2023, besplatno dostupnom na sajtu Nacionalnog Instituta za Rak SAD-a, omogućila je otkrivanje tačaka promjena u trendu ispitivane pojave i procjenu značajne promjene u posmatranom trendu u određenim tačkama vremena. Ovu metodu rutinski koristi

Program za nadzor, epidemiologiju i krajnje rezultate (*eng. Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER*) pri američkom Nacionalnom institutu za rak za analizu trendova i stopa smrtnosti od malignih tumora, a sprovodi se prema metodi koji su predložili Kim i drugi autori.

Joinpoint regresiona analiza omogućuje tačniju interpretaciju trendova u smrtnosti od raka pomoću prosječnih godišnjih procentualnih promjena (*eng. Average Annual Percentage Change – AAPC*) i takođe utvrđivanje je li trend statistički značajan.

Joinpoint regresioni model korišćen je za analizu dugoročnih trendova u smrtnosti od malignih tumora i otkrivanje vremenskih tačaka kada je došlo do značajne promjene u linearnom vremenskom trendu.

Za svaki joinpoint ocijenjena je značajnost promjene, godišnji procenat promjene (*eng. Annual percentage of change – APC*) i odgovarajući 95% IP uz pomoć generalnih linearnih modela koji podrazumijevaju Poasonovu raspodjelu. Kao zavisna varijabla uzete su uzrasno-specifična stopa i uzrasno-standardizovana stopa, a kao nezavisna varijabla uzeta je godina, a po varijablama pol i starosne grupe.

Kako bi se procijenila veličina i smjer trendova smrtnosti od malignih tumora i ocijenile i identifikovale promjene u trendu, tj. kako bi se kvantifikovao trend tokom izučavanog perioda, u konačnom joinpoint regresionom modelu uz pomoć Joinpoint programa izračunate su dvije statističke mjere: *EAPC* stopa za svaki otkriveni segment u okviru posmatranog perioda i *AAPC* za cijeli posmatrani period 1990–2018.

EAPC i *AAPC* su sažetak i naširoko korišćena mjera trenda dobno-standardizovanih stopa smrtnosti u određenom vremenskom intervalu. 95% IP za *AAPC* i *EAPC* izračunat je metodom empirijskog kvantila. Za svaku procjenu *APC*-a izračunati 95% IP korišćeni su za određivanje razlikuje li se *APC* za svaki segment značajno od nule.

Trend stopa smrtnosti zavisi od vrijednosti *EAPC*-a i njegovih 95% IP. Pojava joinpointa označava značajnu promjenu u trendu, a *APC* i odgovarajući 95% IP izračunavaju se iz svakog pojedinačnog trenda korišćenjem generalizovanih linearnih modela uz pretpostavku Poasonove raspodjele.

Osim joinpoint regresije, koja se široko primjenjuje za analize trendova smrtnosti od malignih tumora, a koja je osjetljiva na male brojeve, u situaciji kada je registrovan mali broj slučajeva smrti po godini ili po varijablama pol i starosne grupe, korišćene su alternativne metode.

S obzirom da brojevi slučajeva umrlih od tumora predstavljaju rijetke događaje možemo pretpostaviti da pripadaju Poasonovoj raspodjeli. U toj situaciji odnos između broja slučajeva i godine se može procijeniti primjenom Poasonove regresije. Kada glavna pretpostavka primjene Poasonove regresije (jednakost varijansi) nije bila ispunjena primijenjena je negativna binomna regresija koja je urađena u statističkom paketu SPSS 26. Jednakost varijanse, u slučaju kada je pretpostavljena Poasonova raspodjela, ispitivana je pomoću Lagrange multiplier test of scale parameter or negative binominal ancillary parameter (naziv iz SPSS programa). Ovim testom se testira nulta hipoteza da je dodatni parametar negativnog binomnog modela jednak nuli. Prihvatanje ove hipoteze govori u prilog odsustva preraspršenosti podataka i u tim slučajevima se primjenjuje negativna binomna regresija.

Podaci za stope predstavljaju jednu vremensku seriju podataka i ako se napravi garfički prikaz stopa u odnosu na godine na ukupnom nivou, po polu i po dobnim grupama vidi se da je taj odnos linearan pa se može predstaviti jednačinom linearnog trenda $y = a + bx$, gdje je b priraštaj iz godine u godinu. Za ocjenu jednačine linearnog trenda korišćena je metoda linearne regresije koja je urađena u statističkom paketu SPSS 26. Za zaključivanje izabran je nivo značajnosti od 0.05.

Za grafičku vizuelizaciju trenda za posmatrani period korišćene su metode joinpoint regresije. Grafik dobijen joinpoint regresionom analizom nam je omogućio da vidimo kako su se promjene kretale u segmentima posmatranog perioda i da nam prikaže joinpointe, tačke u kojima se javila promjena u kretanju trenda.

Tabelarno su prikazani: broj slučajeva smrti za ukupni nivo, po polu i dobnim grupama za ukupni vremenski period 1990–2018, prosječna vrijednost broja slučajeva za posmatrani period za ukupni nivo, po polu i po dobnim grupama, prosječna vrijednost dobno-specifičnih i dobno-standardizovanih stopa za ukupni nivo i po polu, godišnji procenat promjene i prosječna godišnja procentualna promjena stopa i njihovi intervali povjerenja i njihova statistička značajnost iz rezultata joinpoint regresije za ukupni nivo, po polu i po dobnim grupama, regresioni koeficijenti i njihovi intervali povjerenja za rezultate linearne i rezultate Poasonove regresije za ukupni nivo, po polu i po dobnim grupama. Takode, tabelarno su prikazane i sirove i standardizovane stope po godinama posmatranog perioda.

Koristeći rezultate regresionih analiza trenda umiranja za zemlje iz regiona napravljeno je i tabelarno poređenje sa rezultatima priložene analize za Crnu Goru za prosječne vrijednosti stopa smrtnosti od malignih tumora za izučavane vremenske periode i prosječnih procentualnih godišnjih promjena standardizovanih stopa smrtnosti za izučavane maligne tumore.

2.4. Rezultati disertacije i njihovo tumačenje

U okviru doktorske disertacije, odgovoreno je na definisane ciljeve i postavljene hipoteze, a rezultati ukazuju na značaj ovakvih analiza prikazujući opterećenje smrtnošću od malignih tumora u Crnoj Gori po broju slučajeva, stopama smrtnosti i trendovima smrtnosti posebno za svaki od tumora za ukupni nivo, pol i starosne grupe. Rezultati su prikazani jasno, koncizno i razumljivo kroz nekoliko tabela i grafikona.

U periodu od 1990. do 2018. godine, zabilježeni su sljedeći brojevi slučajeva smrti uzrokovanih malignim tumorima: 353 jednjaka, 1180 želuca, 2078 kolorektalnog, 1096 jetre, 1330 pankreasa, 856 grkljana, 7167 pluća, 281 melanoma kože, 2238 dojke, 438 vrata materice, 418 jajnika, 1184 prostate i 741 mokraćne bešike.

Prosječan broj umrlih godišnje bio je: 12 za maligni tumor jednjaka (muškarci: 9.6, žene: 2.6), 40.7 za maligni tumor želuca (muškarci: 26.6, žene: 14.7), 71.7 za kolorektalni tumor (muškarci: 42.1, žene: 29.6), 37.8 za maligni tumor jetre (muškarci: 22.1, žene: 15.7), 45.9 za maligni tumor pankreasa (muškarci: 26.4, žene: 19.5), 29.5 za maligni tumor grkljana (muškarci: 24.2, žene: 5.3), 247.1 za maligni tumor pluća (muškarci: 189.1, žene: 58.0), 9.7 za melanom kože (muškarci: 5.0, žene: 4.7), 77.1 za maligni tumor dojke, 15.1 za maligni

tumor vrata materice, 14.4 za maligni tumor jajnika, 40.8 za maligni tumor prostate, 25.6 za maligni tumor mokraćne bešike (muškarci: 19.1, žene: 6.5).

Prosječna starosno-standardizovana stopa smrtnosti iznosila je 1.3/100,000 za maligni tumor jednjaka (muškarci: 2.3/100,000; žene: 0.5/100,000), 4.4/100,000 za maligni tumor želuca (muškarci: 6.4/100,000; žene: 2.7/100,000), 7.2/100,000 za kolorektalni tumor (muškarci: 9.5/100,000; žene: 5.3/100,000), 3.8/100,000 za maligni tumor jetre (muškarci: 5.1/100,000; žene: 2.8/100,000), 4.7/100,000 za maligni tumor pankreasa (muškarci: 6.2/100,000; žene: 3.4/100,000), 3.2/100,000 za maligni tumor grkljana (muškarci: 5.8/100,000; žene: 1.1/100,000), 26.5/100,000 za maligni tumor pluća (muškarci: 44.8/100,000; žene: 11.4/100,000), 1.1/100,000 za melanom kože (muškarci: 1.2/100,000; žene: 1.0/100,000), 16.1 za maligni tumor dojke, 3.4/100,000 za maligni tumor vrata materice, 3.0/100,000 za maligni tumor jajnika, 8.3/100,000 za maligni tumor prostate, 2.4/100,000 za maligni tumor mokraćne bešike (muškarci: 4.1/100,000; žene: 1.1/100,000).

Najučestaliji maligni tumori po smrtnosti u Crnoj Gori su: maligni tumor pluća, dojke i debelog crijeva za ukupni nivo; maligni tumor pluća, debelog crijeva i prostate kod muškaraca; maligni tumor dojke, pluća i debelog crijeva kod žena.

Joinpoint regresijom registrovano je statistički značajno povećanje u standardizovanim stopama smrtnosti izraženo prosječnim godišnjim procentualnim promjenama (95%interval povjerenja) od: kolorektalnog tumora za ukupni nivo [2.6% (1.9–3.2)], za muškarce [2.6% (1.8–3.5)] i za žene [2.3% (1.3–3.3)]; malignog tumora pankreasa za ukupni nivo [1.7% (0.9–2.5)], za muškarce [1.3% (0.4–2.1)] i za žene [2.2% (0.9–3.5)]; malignog tumora grkljana od 1990–2003. za ukupni nivo [4.2% (1.1–7.4)]; malignog tumora pluća za ukupni nivo [1.0% (0.3–1.7)] i za žene [3.1% (1.9–4.2)], kao i za period 1990–2004. za ukupni nivo od 4.0%, za muškarce 2.8% i za žene 7.1%; od melanoma kože za ukupni nivo [0.027 (0.008–0.046)] i muški pol [0.052 (0.025–0.079)]; dojke [1.4% (0.9–2.0)], vrata materice materice [2.6% (1.3–3.8)]; jajnika [1.9% (0.6–3.3)]; maligni tumor prostate [2.4% (1.4–3.4)]; maligni tumor mokraćne bešike za ukupni nivo [2.0% (0.8–3.5)] i posebno za muškarce [2.2% (0.9–4.1)].

Crna Gora se po stopama smrtnosti od malignog tumora grkljana nalazi na prvom mjestu od zemalja regiona kod oba pola. Prvo mjesto zauzima i po smrtnosti od malignog tumora dojke, a treće po smrtnosti grlića materice.

Tumori za koje je Crna Gora ima najmanje stope u odnosu na zemlje u regionu su maligni tumor želuca kod muškaraca i maligni tumor mokraćne bešike kod muškaraca, a niske stope u odnosu na zemlje regiona se bilježe i za kolorektalni tumor kod muškaraca (druga pozicija), kolorektalni tumor kod žena (treća), maligni tumor jetre kod muškaraca (druga), maligni tumor pankreasa i kod žena i kod muškaraca (druga), melanom kože i kod muškaraca i kod žena (drugo) i maligni tumor jajnika (treće).

Kod muškaraca u Crnoj Gori trend rasta po standardizovanoj smrtnosti od malignih tumora bilježi se za kolorektalni tumor, maligni tumor pankreasa, maligni tumor prostate i maligni tumor mokraćne bešike, a trend pada smrtnosti od malignog tumora želuca, što je slično kao i u susjednoj zemlji Srbiji, u kojoj se za razliku od Crne Gore bilježi i rast standardizovane smrtnosti od malignog tumora jednjaka, jetre i pluća. U Hrvatskoj za muškarce imamo slične trendove smrtnosti kao i u Crnoj Gori za maligni tumor želuca, kolorektalni tumor, maligni

tumor pankreasa i tumor prostate, dok za tumore pluća i ždrijela nailazi se na znatno povoljnije trendove nego u Crnoj Gori, sa zabilježenim statističkim značajnim padom smrtnosti, dok u Crnoj Gori stope su stabilizovane sa statistički neznačajnim padom za tumor grkljana, i statistički neznačajnim rastom za tumor pluća. Za razliku od Crne Gore, Slovenija prezentuje povoljnije trendove smrtnosti za sve maligne tumore.

Kod žena u Crnoj Gori rast trenda umiranja bilježi se za kolorektalni tumor, maligni tumor pankreasa, pluća, dojke, grlića, jajnika. U susjednoj Srbiji slični trendovi se registruju za navedene maligne tumore, osim za tumor jetre i mokraćne bešike za koje se u Srbiji bilježi statistički značajan porast standardizovane smrtnosti. U Hrvatskoj i Sloveniji slični trendovi kao i u Crnoj Gori se bilježe za maligni tumor pankreasa i maligni tumor pluća, dok za ostale tumore u Hrvatskoj i Sloveniji su znatno povoljniji trendovi, sem za tumor mokraćne bešike za koji se, za razliku od stabilnog trenda u Crnoj Gori i Hrvatskoj, u Sloveniji, registruje značajan porast smrtnosti kod žena.

2.5. Zaključci (usaglašenost sa rezultatima i logično izvedeno tumačenje)

Na osnovu rezultata analize zaključci su izloženi jasno, pregledno i u skladu sa ciljevima i hipotezama.

U niže navedenim zaključcima je izvedena sirova i standardizovana stopa, ugroženiji pol i najugroženija dobna grupa, kao i ocjena trenda smrtnosti u odnosu na pol i starosnu grupu za svaki od izučavanih tumora posebno, kao i činjenica da li se trend razlikuje u odnosu na zemlje okruženja.

1. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor jednjaka za posmatrani period iznosila je 2.0/100,000, a standardizovana 1.3/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 4.6 puta veće kod muškaraca, a najviše pogođena starosna grupa je 65–74. Registrovano je povećanje stope smrtnosti kod muškaraca i ukupnog nivoa, kao i za starosne grupu 65–74 bez prekidnih tačaka u trendu. Trend umiranja od ovog tumora se razlikuje od zemalja u okruženju.

2. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor želuca za posmatrani period iznosila je 6.5/100,000, a standardizovana 4.4/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 2.4 puta veće kod muškaraca, a najviše pogođena starosna grupa je 65–74. Postoji tendencija pada starosno-standardizovane stope mortaliteta od malignog tumora želuca kod muškaraca i ukupnog nivoa, na račun pada starosno-specifične stope u starosnoj grupi 55–64 godine za muškarce i ukupan nivo, bez promjena stope kod žena i bez registrovanih tačaka prekida. Trend umiranja je sličan zemljama okruženja.

3. Prosječna sirova stopa smrtnosti za kolorektalni tumor za posmatrani period iznosila je 11.4/100,000, a standardizovana 7.2/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 1.8 puta veće kod muškaraca. Od svih umrlih najviše je onih starosti 65–74, 75–84 i 55–64. Najviše stope se registruju u dobnim grupama 85+, 75–84 i 65–74. Stope umiranja od kolorektalnog tumora konstantno rastu, bez pregibnih tačaka, i za ukupni nivo i za muškarce i za žene s trendom rasta za dobne grupe 45–54, 65–74 i 75–84. Sličan trend kao i u Crnoj Gori bilježi se u zemljama okruženja.

4. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor jetre za posmatrani period iznosila je 6.1/100,000, a standardizovana 3.8/100,000. Standardizovane stope smrtnosti smrtnosti su 1.8

puta veće kod muškaraca, a najveća stopa se registruje u dobnoj grupi 75–84. Trend mortaliteta je bio konstantan, bez značajnog povećanja ili smanjenja stope mortaliteta kako na ukupnom nivou tako i prema polu. Povećanje stope mortaliteta registrovano je samo za starosnu grupu 75–84. Trend se razlikuje od zemalja u okruženju.

5. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor pankreasa za posmatrani period iznosila je 7.4/100,000, a standardizovana 4.7/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 1.8 puta veće kod muškaraca, a u odnosu na starost najveća stopa se bilježi u starosnoj grupi 75–84. Registruje se rast stopa i za ukupni nivo i po polu, kao i za dobne grupe 65–74 i 75–84 bez prekidnih tačaka. Trend umiranja je sličan kao i u zemljama u okruženju.

6. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor grkljana za posmatrani period iznosila je 4.8/100,000, a standardizovana 3.2/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 4.1 puta veće kod muškaraca. Od svih umrlih najviše je onih starosti 55–64, zatim starosti 65–74 godine i 75–84. Starosna grupa 75–84 ima najveću stopu smrtnosti. Registrovana je jedna tačku u vremenu u kojoj je došlo do statistički značajne promjene u trendu. Stope naglo rastu od 1990. do 2003. i kod muškaraca i za ukupni nivo, nakon čega slijedi pad u stopama do kraja posmatranog perioda. Stope konstantno rastu za dobnu grupu 65–74. Trend se razlikuje u odnosu na zemlje okruženja.

7. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor pluća za posmatrani period iznosila je 39.8/100,000, a standardizovana 26.5/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 3.9 puta veće kod muškaraca, a u starosnoj grupi 65–74 registruju se najveće stope. Registruje se rast stopa za ukupni nivo i kod žena i kod muškaraca. Registruje se jedna tačka pregiba u 2004. godini. Stope umiranja od malignog tumora pluća konstantno rastu do 2004. godine za ukupni nivo i za muškarce i za žene. Poslije 2004. godine registruje se trend pada umiranja. Trend umiranja od ovog tumora sličan je kao i u zemljama u okruženju.

8. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni melanom kože za posmatrani period iznosila je 1.6/100,000, a standardizovana 1.1/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su slične po polu, a u odnosu na starost, starosna grupa 75–84 bilježi najveće stope, a starosne grupe 65–74, 55–64 i 75–84 registruju najveći broj slučajeva smrti. Stope smrtnosti melanoma kože konstantno rastu bez tačaka pregiba.

9. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor dojke za posmatrani period iznosila je 24.5/100,000, a standardizovana 16.1/100,000. Najviše pogođena starosna grupa je 55–64 po broju slučajeva smrti, a po stopama 85+. Nema prekidnih tačaka u kretanju trenda umiranja. Stope rastu za ukupni nivo i kod starije populacije. Sličan trend se registruje u Srbiji, dok povoljniji trendovi u odnosu na Crnu Goru se registruju u Hrvatskoj i Sloveniji.

10. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor grlića materice za posmatrani period iznosila je 4.8/100,000, a standardizovana 3.4/100,000. Evidentira se rast stopa i ne otkrivaju se tačke u vremenu u kojima je došlo do značajnog preokreta u kretanju stopa umiranja. Starosne grupe 55–64, 45–54 najviše su pogođene smrtnošću i po broju slučajeva smrti i po stopama smrtnosti. Trend rasta smrtnosti od malignog tumora grlića materice se registruje i u Srbiji, dok Hrvatska i Slovenija registruju trend opadanja smrtnosti od ovog tumora.

11. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor jajnika za posmatrani period iznosila je 4.6/100,000, a standardizovana 3.0/100,000. Stope umiranja od malignog tumora jajnika

konstantno rastu. Najpogođenije starosne grupe su 55–64 i 65–74. Ne otkrivaju se tačke u vremenu u kojima je došlo do nagle promjene trenda za stope. Trend rasta se registruje i u zemljama okruženja.

12. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor prostate za posmatrani period iznosila je 4.1/100,000, a standardizovana 2.4/100,000. Stope umiranja rastu za ukupni nivo i u starosnim grupama 65–74 i 75–84 bez pregibnih tačaka. Skoro 50% smrti se desi kod muškaraca starosti od 75–84 godina, a skoro trećina u starosnoj grupi 65–74. Najveće stope imaju starosne grupe 85+ i 75–84. Trend umiranja je od malignog tumora prostate je sličan kao i u zemljama okruženja.

13. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor mokraćne bešike za posmatrani period iznosila je 2.0/100,000, a standardizovana 1.3/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 4 puta veće kod muškaraca. Većina smrtnih slučajeva od malignog tumora mokraćne bešike dogodila se u starosnim grupama od 65–74, 75–84 i 55–64, a najveće stope se bilježe u starosnoj grupi 85+. Podaci pokazuju konzistentan porast stope mortaliteta od raka mokraćne bešike, i za ukupnu populaciju i po polu, kao i u starijim starosnim grupama. Nije identifikovana nijedna vremenska tačka u kojoj je došlo do nagle promjene trenda stopa. Trend rasta smrtnosti od malignog tumora mokraćne bešike je prisutan i u zemljama regiona.

3. Konačna ocjena disertacije

3.1. Usaglašenost sa obrazloženjem teme

Disertacija kandidatkinje dr med. Mirjane Nedović Vuković, usaglašena je sa obrazloženjem teme.

3.2. Mogućnost ponovljivosti

Metodologija istraživanja u priloženoj disertaciji je detaljno opisana omogućavajući ponovljivost svih segmenata istraživanja.

3.3. Buduća istraživanja

Primijenjeni regresioni modeli su korisni za procjenu trendova smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori. Rezultati ove studije ukazuju na nepovoljne trendove smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori što naglašava hitnu potrebu za poboljšanjem mjera prevencije, ranog otkrivanja i liječenja tumora. Dalja istraživanja su ključna za identifikaciju uzroka ovih trendova i razvoj efikasnih strategija za kontrolu malignih tumora. Proučavanje trendova po pojedinim kategorijama, kao što su pol i starosne grupe, predstavlja veoma važan aspekt procjene opterećenja malignim tumorima, kao i formulisanja i sprovođenja preventivnih strategija i planiranja resursa. Rezultati naglašavaju važnost kontinuiranog istraživanja kako bi se identifikovali osnovni uzroci ovih trendova i razvile efikasne strategije za ublažavanje uticaja malignih tumora na narodno zdravlje.

3.4. Ograničenja disertacije i njihov uticaj na vrijednost disertacije

Autorka disertacije je jasno i precizno navela limitacije studije na kraju diskusije, navodeći da je analiza sprovedena na osnovu najboljih raspoloživih nacionalnih podataka o smrtnosti od malignih tumora, ali da, i pored toga, postoje diskretna ograničenja studije.

Prvo, pouzdanost i tačnost epidemioloških podataka uveliko zavise od retrospektivnog prikupljanja podataka na osnovu potvrda o smrti. Netačnost u praksi sertifikacije smrti mogu nastati iz više razloga, kao što su greške u izboru glavnog uzroka smrti, preciznost medicinske dijagnoze, kodiranje uzroka smrti, itd. Međutim, dokazano je da postoji visoka dijagnostička sigurnost malignih tumora zabilježenog u potvrdi o smrti u poređenju s drugim nezaraznim i zaraznim uzrocima smrti.

Drugo ograničenje je kvalitet evidencije umrlih, uključujući valjanost i pouzdanost podataka, posebno iz razloga što nema skorije analize kvaliteta podataka o smrtnosti u Crnoj Gori. Prema posljednjem istraživanju objavljenom 2005. koje je uključilo 55 zemalja, a među njima, u to vrijeme zajedničku državu, Srbiju i Crnu Goru, SZO je ocijenila kvalitet službene statistike mortaliteta kao srednje kvalitetnu.

Drugi elementi, kao što su pristup zdravstvenoj zaštiti i liječenje utemeljeno na dokazima, takođe su važni činioci u stopi smrtnosti, ali su izvan nadležnosti ovog skupa podataka i ove studije.

Dalje, istraživač navodi da postoji vjerovatnoća nedovoljnog prijavljivanja mortaliteta i posljednične nekopletnosti korišćenih podataka, navodeći da se to može pripisati nerazvijenosti infrastrukture i mehanizama prijavljivanja tumora, što je inače karaktersitično za zemlje u razvoju.

Na kvalitet dodatno može da utiče činjenica da su za izučavani period različiti ljekari bili odgovorni za šifriranje uzroka smrti prije i poslije 2009. godine. Za izučavani period su korišćena dva različita sistema klasifikacije, MKB 9 i MKB 10.

Navedena ograničenja ne umanjuje vrijednost disertacije i značaj dobijenih rezultata.

Originalni naučni doprinos

(dati pojašnjenje: originalnost (originalnost (sasvim nova saznanja, dopuna/proširenje postojećeg znanja ili pobijanje postojećeg znanja), uticaj rezultata disertacije na napredak naučne oblasti, uticaj rezultata na struku (direktno, indirektno))

Originalni naučni doprinos ove doktorske disertacije ogleda se u činjenici da predstavlja prvo sveobuhvatno istraživanje trendova smrtnosti od malignih neoplazmi u Crnoj Gori.

Istraživanje je obuhvatilo nacionalne podatke o smrtnosti od malignih tumora za tridesetogodišnji period što osigurava pouzdanost dobijenih rezultata. Rezultati istraživanja doprinose razvoju epidemioloških znanja, pružajući ključne informacije o dinamici mortaliteta od tumora u zemlji. Korišćenje regresionih modela za analizu trenda umiranja omogućilo je identifikaciju najugroženijih populacionih grupa, što do sada nije bilo predmet sistematskog istraživanja u Crnoj Gori. Osim toga, rezultati ove disertacije pružaju osnovu za evaluaciju preventivnih mjera javnog zdravstva i oblikovanje novih strategija u borbi protiv malignih tumora, čime značajno doprinose unaprijeđenju zdravstvene politike i praksi u zemlji.

Praćenje varijacija u trendovima smrtnosti od tumora ključno je za procjenu opterećenja ovom grupom bolesti, planiranje zdravstvenih usluga i raspodjelu resursa javnog zdravstva. Razumijevanje trendova omogućuje kreatorima politika da donose odluke utemeljene na dokazima, procijene efikasnost intervencija i oblikuju javnozdravstvene strategije usmjerene na najugroženije populacije.

Očekuje se da će rezultati uradene analize biti korisni za razvoj budućih smjernica i startegija za kontrolu malignih tumora.

Naučni doprinos najbolje je potvrđen publikovanjem rezultata disertacije u sljedećim radovima objavljenim u renomiranim časopisima sci liste:

- 1) **Nedovic Vukovic M**, Jaksic M, Smolovic B, Lukic M, Bukumiric Z. Trends in esophageal cancer mortality in Montenegro, 1990 – 2018. European Journal of Public Health. 2024;., ckae080, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckae080>
- 2) **Nedovic Vukovic M**, Terzic Z, Golubovic M, Bojic M, Bukumiric Z. Skin Melanoma Mortality Trend in Montenegro for the period of 1990-2018. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2024;28(9):3463-3472. doi: 10.26355/eurrev_202405_36192.
- 3) **Nedović Vukovic M**, Jakšić M, Stojanović D, Smolović B. Time trends in liver cancer mortality rates in Montenegro from 1990 to 2018. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024 May 1;36(5):622-627. doi: 10.1097/MEG.0000000000002736
- 4) **Nedović Vukovic M**, Jakšić M, Smolović B, Lukić M, Bukumirić Z. Trends in gastric cancer mortality in Montenegro, 1990 - 2018: joinpoint regression. Oncology. 2024 Feb 19. doi: 10.1159/000537739.
- 5) **Nedović-Vukovic M**, Laušević D, Vučković L, Bukumirić Z. Trend of breast cancer mortality in Montenegro, 1990-2018 - Joinpoint regression. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Jun;26(11):3849-3857. doi: 10.26355/eurrev_202206_28952. ISSN: 1128-3602.
- 6) **Nedović-Vuković M**, Laušević D, Ljaljević A, Golubović M, Trajković G. Lung cancer mortality in Montenegro, 1990 to 2015. Croat Med J. 2019 Feb 28; 60 (1):26-32. doi: 10.3325/cmj.2019.60.26. ISSN: 0353-9504.
- 7) **Nedović Vuković M**, Jakšić M, Smolović B, Golubović M, Laušević D. Colorectal cancer mortality trend analysis in Montenegro from 1990 to 2018. Medicine. 2024.-**prihvaćen za objavu**

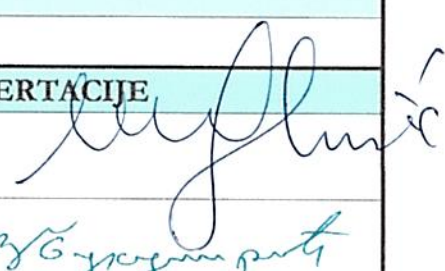
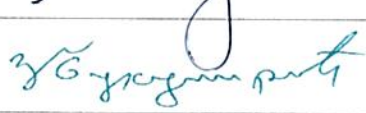
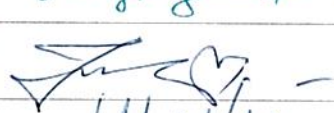
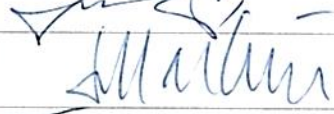
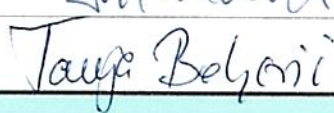
Mišljenje i prijedlog komisije

Doktorska disertacija kandidatkinje dr med. Mirjane Nedović Vuković predstavlja plod opsežnog, višegodišnjeg istraživanja koji pruža originalni naučni doprinos boljem razumijevanju epidemiologije malignih tumora u Crnoj Gori.

Disertacija se odlikuje temeljnim pristupom i predanim radom, izrađena metodološki sistematično, pregledno, studiozno i sveobuhvatno. Ciljevi i hipoteze su jasno, precizno i logički izloženi. Statistička obrada dobijenih rezultata je adekvatna i kvalitetna, a rezultati su prikazani jasno i pregledno, uporedivi sa dostupnom literaturom na istu temu. Diskusija je isrepna i argumentovana. Takođe, disertacija je strukturirana na odgovarajući način. Iscrpnim pregledom aktuelne literature, kroz ispravnu kontekstualizaciju svojih rezultata, kao i objavom više radova iz teze u renomiranim časopisima sci liste, kandidatkinja je demonstrirala temeljno poznavanje materije i sposobnost kritičkog i objektivnog sagledavanja svih potencijalnih isoda istraživanja. Izvedeni zaključci su logični, jasni i dobro dokumentovani.

Uzimajući u obzir aktuelnost teme, kao i činjenicu da je korišćena metodologija bila odgovarajuća, ciljevi i hipoteze istraživanja jasno formulisani, a rezultati odraz rigoroznog istraživačkog rada dajući važan naučni doprinos u budućem nadzoru nad malignim tumorima u Crnoj Gori, Komisija jednoglasno zaključuje da po svom sadržaju i formi disertacija pod nazivom „Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine“ kandidatkinje dr med Mirjane Nedović Vuković ispunjava sve kriterijume dobro napisanog, originalnog i veoma kvalitetnog naučnog doktorskog rada i sa posebnim zadovoljstvom predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore da prihvati doktorsku disertaciju kandidatkinje dr med Mirjane Nedović Vuković i da predloži Senatu Univerziteta Crne Gore da imenuje Komisiju za odbranu disertacije i da, nakon sprovedene procedure po organima Univerziteta Crne Gore, odobri njenu javnu odbranu.

1.

Izdvojeno mišljenje	
/	
Napomena	
/	
KOMISIJA ZA OCJENU DOKTORSKE DISERTACIJE	
Prof. dr Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.	
Prof. dr Zoran Bukumirić, vanredni profesor Medicinsko fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Srbija.	
Prof. dr Dragan Laušević, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.	
Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.	
Doc. dr Tanja Boljević, docentkinja Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.	
Datum i ovjera (pečat i potpis odgovorne osobe)	
U Podgorici, 26.08.2024.g.  MP DEKAN 	

VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA U PODGORICI
SENATU UNIVERZITETA CRNE GORE

Predmet: Ocjena doktorske disertacije dr med. Mirjane Nedović Vuković

Senat Univerziteta Crne Gore je na sjednici održanoj 10.07.2024. godine, prihvatio prijedlog Vijeća Medicinskog fakulteta br. 884/7-1 od 18.06.2024. godine i donio Odluku broj 03-3543/4 o ispunjenosti uslova iz člana 38 Pravila doktorskih studija kojom nas je imenovao za članove Komisije za ocjenu doktorske disertacije pod nazivom „Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine“ kandidatkinje dr med. Mirjane Nedović Vuković.

Nakon detaljnog izučavanja priložene doktorske disertacije podnosimo sljedeći

IZVJEŠTAJ

1. Pregled disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine“ kandidatkinje dr med. Mirjane Nedović Vuković organizovana je kroz sljedeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja i hipoteze, Metodologija, Rezultati, Diskusija, Zaključci, Prijedlozi mjera i Literatura. Disertacija ima ukupno 213 strana, 588 referenci, 18 tabela, 4 slike i 39 grafikona.

2. Vrednovanje disertacije

2.1. Problem

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije je analiza trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori sa primjenom statističkih tehnika shodnoj najsavremenijoj praksi u ovoj oblasti.

Maligne neoplazme predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, kako na globalnom nivou tako i regionalno, uzrokujući sve veći broj smrtnih slučajeva među starijim, ali i mladim populacijama. Istraživanje malignih tumora uopšte predstavlja složen izazov zbog različitih aspekata dijagnoze, liječenja i prevencije.

Postoji nedostatak dostupnih podataka o trendovima smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori. Ovo otežava razumijevanje stvarne situacije i procjenu učinkovitosti sprovedenih javnozdravstvenih mjera. Dok se smjernice i preporuke za liječenje malignih neoplazmi razvijaju, nedostatak detaljnih lokalnih podataka može dovesti do neadekvatnog planiranja i implementacije preventivnih i terapijskih strategija.

Globalni trendovi smrtnosti od malignih tumora, poput tumora jednjaka i želuca, pokazuju varijacije koje mogu biti povezane s regionalnim faktorima poput ekonomskog razvoja, dostupnosti zdravstvene zaštite i različitim pristupima prevenciji. Kontroverzno je koliko ove

varijacije reflektuju efikasnost lokalnih strategija i nije uvijek jasno koliko su određene mjere primjenjive u različitim nacionalnim kontekstima.

Iako su programi skrininga, poput onih za kolorektalni rak, pokazali značajan napredak u nekim zemljama, postoji kontroverza oko njihove efikasnosti i uticaja na smrtnost u različitim populacijama. Neki istraživači sugerišu da skrining može imati ograničen uticaj u zemljama s niskim stopama bolesti zbog različitih socio-ekonomskih i kulturnih faktora. Pitanje je i koliko su skrining programi uspješni u smanjenju smrtnosti u zemljama u razvoju u poređenju s razvijenim zemljama.

Postoje različite globalne strategije za prevenciju i liječenje malignih tumora, ali ne postoji jedinstveni pristup koji je univerzalno prihvaćen. Razlike u primjeni tih strategija u različitim zemljama i regijama mogu izazvati kontroverzu o najboljoj praksi i strategijama koje treba implementirati u specifičnim lokalnim kontekstima. Dok se nastoji poboljšati razumijevanje trendova smrtnosti od malignih tumora, kako globalno, tako i lokalno, postoji niz kontroverzi i neriješenih pitanja u vezi sa efikasnošću postojećih strategija i pristupa. Analiza trendova smrtnosti od malignih tumora, kako globalno, tako i lokalno, i dalje otvara brojna pitanja o efikasnosti postojećih strategija.

Regresiono modelovanje se široko primjenjuje u analizi trendova smrtnosti od malignih tumora i pruža korisne uvide u promjene tokom vremena, uključujući izračunavanje stopa umiranja (sirove, uzrasno-specifične, uzrasno-standardizovane) i analizu trenda u odnosu na pol i starosne grupe.

Priložena doktorska disertacija pruža detaljan uvid u epidemiologiju i strategije dijagnoze, prevencije i liječenja različitih malignih tumora u Crnoj Gori, uključujući maligni tumor jednjaka, želuca, debelog crijeva, jetre, pankreasa, grkljana, pluća, melanom kože, maligni tumor dojke, grlića materice, jajnika, prostate i mokraćne bešike. Sprovedene aktivnosti u cilju suzbijanja tumora u Crnoj Gori navode se kao pozitivni koraci, ali postoji neizvjesnost u vezi s njihovim stvarnim uticajem na trendove smrtnosti. Moguće je da su promjene u smrtnosti rezultat drugih faktora osim samih inicijativa, kao što su promjene u životnom stilu, poboljšanje opšte zdravstvene zaštite ili demografske promjene.

Podaci dobijeni ovom analizom pružaju uvid u situaciju smrtnosti u Crnoj Gori u vezi s malignim tumorima i postojećim strategijama prevencije i skrininga, kao i različitim izazovima u njihovom sprovođenju. Detaljna analiza smrtnosti u odnosu na tipove tumora, pol i starosne grupe identifikuje tumore koji po smrtnosti najviše opterećuju crnogorsku populaciju, kao i najugroženije grupe i trendove smrtnosti.

Primjećene globalne i regionalne razlike u stopama mortaliteta, trendovima smrtnosti i pristupu preventivnim strategijama i skriningu takode su predmet rasprave u disertaciji. Dok su razvijene zemlje u velikoj mjeri usvojile napredne tehnologije za dijagnostiku i liječenje, zemlje s nižim HDI, poput Crne Gore, suočavaju se s izazovima u primjeni istih standarda. Efikasnost i pravednost pristupa skriningu u različitim ekonomskim i zdravstvenim sistemima ostaju neriješeni problem.

Ovakva analiza pruža dobar osnov za dalje odlučivanje u smislu nadzora nad tumorima, ukazujući na značaj korištenja nacionalnih podataka i njihove analize u svrhu pružanja veoma značajnih dokaza za donosiocima odluka i planiranje budućih preventivnih populacionih strategija. Prikupljanje detaljnijih podataka o trendovima i učincima mjera je ključno za razvoj ciljanih i efektivnih javnozdravstvenih politika.

U Crnoj Gori se posljednjih godina tumorima posvećuje veća pažnja te je sprovedeno niz aktivnosti u cilju njihovog suzbijanja. Shodno dostupnim informacijama i dostupnoj literaturi u disertaciji je napravljen detaljan osvrt na aktivnost prevencije pojedinih tumora u Crnoj Gori. Priložena studija daje detaljan pregled preporučenih globalnih, evropskih i regionalnih strategija u nadzoru nad tumorima. Npr. U Evropi su uspostavljene smjernice za skrining kolorektalnog raka i razvijeni standardi za osiguranje kvaliteta u dijagnozi i liječenju. Ove smjernice služe kao model za razvoj sličnih strategija u drugim zemljama, uključujući Crnu Goru. Crna Gora je implementirala Nacionalni program za rano otkrivanje raka debelog crijeva 2011. godine, koristeći iFOBT test. Program je dizajniran da smanji smrtnost od raka debelog crijeva i poboljša zdravstveno prosvjećivanje stanovništva. Rezultati ovog programa i njegovo dugoročno djelovanje na smanjenje smrtnosti trebaju biti pažljivo praćeni i evaluirani, a analize trendova smrtnosti su veoma važni alati u evaluaciji ishoda. Trendovi smrtnosti mogu varirati u zavisnosti od istorijskih i geografskih konteksta. To znači da se rezultati mogu razlikovati u odnosu na specifične lokalne karakteristike i promjene u zdravstvenoj politici i infrastrukturi tokom vremena. Razlikovanje uticaja ovih varijacija na analizu trenda ostaje neriješen izazov. Kontraverzna pitanja ukazuju na kompleksnost analize trenda smrtnosti od malignih neoplazmi i potrebu za sveobuhvatnijim pristupom koji uzima u obzir različite faktore.

Kompleksnom analizom trendova smrtnosti od malignih neoplazmi autorka disertacije nastoji ukazati na značaj kontinuiranih analiza, dajući detaljnu sliku o kretanju smrtnosti od malignih neoplazmi u Crnoj Gori u odnosu na pol i starosne grupe, razmatrajući moguće faktore koji su mogli uticati na smrtnost od tumora, rezimirajući sve preventivne aktivnosti na suzbijanju malignih tumora koje su se desile u Crnoj Gori za opservirani tridesetogodišnji period. Za svaki od razmatranih tumora napravljen je pregled faktora rizika za nastanak i smrtnost od navedenih tumora, kao i prikaz situacije u svijetu, Evropi i regionu po pitanju smrtnosti, a napravljeno je i poređenje stopa smrtnosti u Crnoj Gori, strategija dijagnostike, liječenja i prevencije u Crnoj Gori posebno za svaki od tumora u odnosu na dostupne podatke za globalni, evropski i regionalni nivo.

Ovakva analiza trenda pruža važan uvid u obrasce smrtnosti od malignih tumora, a dijelom odražava efikasnost sprovedenih javnozdravstvenih intervencija u nadzoru nad tumorima u Crnoj Gori ukazujući na potrebu za sveobuhvatnijim pristupom koji uzima u obzir različite faktore i izvore podataka. Rezultati se mogu primijeniti u javnozdravstvenoj politici i praksi i uticati na donošenje odluka i efikasnu identifikaciju i adresiranje specifičnih potreba i izazova u oblasti malignih neoplazmi. Objavljivanjem rezultata analize kroz šest publikovanih radova u renomiranim časopisima ovakva analiza doprinosi i globalnoj tendenciji nadzora nad tumorima.

2.2. Ciljevi i hipoteze disertacije

U skladu sa prethodno izloženim problemom definisani su ciljevi i hipoteze

○ CILJEVI

1. Izračunavanje stopa mortaliteta (sirova, uzrasno-specifična i uzrasno-standardizovana) kod evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine
2. Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori u ukupnoj populaciji za period 1990–2018. godine
3. Modelovanje trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine prema polu i dobnim grupama

○ HIPOTEZE

Na osnovu navedenih ciljeva definisane su sljedeće hipoteze:

1. Stopa mortaliteta kod evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine je slična trendovima zemalja u okruženju
2. Regresionim modelima procijenjene tačke pregiba trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori u skladu su s primijenjenim preventivnim mjerama
3. Regresionim modelima umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori procijeni će se teret koji će nositi umiranje od malignih neoplazmi prema polu i starosnoj grupi

2.3. Bitne metode koje su primijenjene u disertaciji i njihovu primjerenost. Ako je primijenjena nova ili dopunjena metoda, opišite šta je novo

Istraživanje je uključilo podatke o umiranju od malignih tumora u periodu od 1990. do 2018. godine. Godišnji broj umrlih od malignih tumora po polu i starosnim grupama su prikupljeni prema šiframa Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB 9, MKB 10 šifra) za sljedeće tipove malignih tumora: jednjaka (150, C15), želuca (151, C16), debelog crijeva - kolona i rektuma (153-154, C18-C21), jetre (155, C22) pankreasa (157, C25), ždrijela (161, C32), pluća (162, C33-C34), melanoma kože (172, C43), dojke (174, C50), grlića materice (180, C53), jajnika (183, C56), prostate (185, C61) i mokraćne bešike (188, C67).

Primarni izvor podataka su potvrde o smrti popunjene od strane ljekara koji određuje vrijeme i uzrok smrti. Izvor podataka do 2009. bio je Državni zavod za statistiku, a za period poslije 2009. izvor podataka o uzrocima smrti je Institut za javno zdravlje. Podaci o procjenama stanovništva, koji služe kao imenilac u izračunavanju pokazatelja umiranja, preuzeti su od državne Uprave za statistiku.

U ovom radu računate su sljedeće stope: sirove, uzrasno-specifične i uzrasno-standardizovane. Za procjenu trendova po starosnim grupama korišćena je uzrasno-specifična, a za procjenu trendova na ukupnom nivou i po polu korišćena je starosno (uzrasno, dobnog)- standardizovana stopa dobijena direktnom metodom u odnosu na svjetsku standardnu populaciju. Uzrasno-specifične stope su računate za 10-godišnje starosne grupe (0–4, 5–14, 15–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75–84, 85+) u kojima se smrt od tumora pojavila. Za uzrasno-specifične

i uzrasno-standardizovane stope izračunate su odgovarajuće standardne greške koje su bile potrebne za rad u Joinpoint programu.

Varijacije u broju slučajeva smrti, stopama smrtnosti od analiziranih malignih tumora tokom vremena, trendovi mortaliteta procijenjeni su joinpoint regresionom analizom, linearnom regresijom, Poasonovom i negativnom binomnom regresijom.

Joinpoint regresiona analiza, koja je sprovedena u Joinpoint regresionom programu, verzija 5.0.2-May, 2023, besplatno dostupnom na sajtu Nacionalnog Instituta za Rak SAD-a, omogućila je otkrivanje tačaka promjena u trendu ispitivane pojave i procjenu značajne promjene u posmatranom trendu u određenim tačkama vremena. Ovu metodu rutinski koristi Program za nadzor, epidemiologiju i krajnje rezultate (*eng. Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER*) pri američkom Nacionalnom institutu za rak za analizu trendova i stopa smrtnosti od malignih tumora, a sprovodi se prema metodi koji su predložili Kim i drugi autori.

Joinpoint regresiona analiza omogućuje tačniju interpretaciju trendova u smrtnosti od raka pomoću prosječnih godišnjih procentualnih promjena (*eng. Average Annual Percentage Change – AAPC*) i takođe utvrđivanje je li trend statistički značajan.

Joinpoint regresioni model korišćen je za analizu dugoročnih trendova u smrtnosti od malignih tumora i otkrivanje vremenskih tačaka kada je došlo do značajne promjene u linearnom vremenskom trendu.

Za svaki joinpoint ocijenjena je značajnost promjene, godišnji procenat promjene (*eng. Annual percentage of change – APC*) i odgovarajući 95% IP uz pomoć generalnih linearnih modela koji podrazumijevaju Poasonovu raspodjelu. Kao zavisna varijabla uzete su uzrasno-specifična stopa i uzrasno-standardizovana stopa, a kao nezavisna varijabla uzeta je godina, a po varijablama pol i starosne grupe.

Kako bi se procijenila veličina i smjer trendova smrtnosti od malignih tumora i ocijenile i identifikovale promjene u trendu, tj. kako bi se kvantifikovao trend tokom izučavanog perioda, u konačnom joinpoint regresionom modelu uz pomoć Joinpoint programa izračunate su dvije statističke mjere: *EAPC* stopa za svaki otkriveni segment u okviru posmatranog perioda i *AAPC* za cijeli posmatrani period 1990–2018.

EAPC i *AAPC* su sažetak i naširoko korišćena mjera trenda dobno-standardizovanih stopa smrtnosti u određenom vremenskom intervalu. 95% IP za *AAPC* i *EAPC* izračunat je metodom empirijskog kvantila. Za svaku procjenu *APC*-a izračunati 95% IP korišćeni su za određivanje razlikuje li se *APC* za svaki segment značajno od nule.

Trend stopa smrtnosti zavisi od vrijednosti *EAPC*-a i njegovih 95% IP. Pojava joinpointa označava značajnu promjenu u trendu, a *APC* i odgovarajući 95% IP izračunavaju se iz svakog pojedinačnog trenda korišćenjem generalizovanih linearnih modela uz pretpostavku Poasonove raspodjele.

Osim joinpoint regresije, koja se široko primjenjuje za analize trendova smrtnosti od malignih tumora, a koja je osjetljiva na male brojeve, u situaciji kada je registrovan mali broj slučajeva smrti po godini ili po varijablama pol i starosne grupe, korišćene su alternativne metode.

S obzirom da brojevi slučajeva umrlih od tumora predstavljaju rijetke događaje možemo pretpostaviti da pripadaju Poasonovoj raspodjeli. U toj situaciji odnos između broja slučajeva

i godine se može procijeniti primjenom Pasonove regresije. Kada glavna pretpostavka primjene Poasonove regresije (jednakost varijansi) nije bila ispunjena primijenjena je negativna binomna regresija koja je urađena u statističkom paketu SPSS 26. Jednakost varijanse, u slučaju kada je pretpostavljena Poasonova raspodjela, ispitivana je pomoću Lagrange multiplier test of scale parameter or negative binominal ancillary parameter (naziv iz SPSS programa). Ovim testom se testira nulta hipoteza da je dodatni parametar negativnog binomnog modela jednak nuli. Prihvatanje ove hipoteze govori u prilog odsustva preraspršenosti podataka i u tim slučajevima se primjenjuje negativna binomna regresija.

Podaci za stope predstavljaju jednu vremensku seriju podataka i ako se napravi garfički prikaz stopa u odnosu na godine na ukupnom nivou, po polu i po dobnim grupama vidi se da je taj odnos linearan pa se može predstaviti jednačinom linearnog trenda $y = a + bx$, gdje je b priraštaj iz godine u godinu. Za ocjenu jednačine linearnog trenda korišćena je metoda linearne regresije koja je urađena u statističkom paketu SPSS 26. Za zaključivanje izabran je nivo značajnosti od 0.05.

Za grafičku vizuelizaciju trenda za posmatrani period korišćene su metode joinpoint regresije. Grafik dobijen joinpoint regresionom analizom nam je omogućio da vidimo kako su se promjene kretale u segmentima posmatranog perioda i da nam prikaže joinpointe, tačke u kojima se javila promjena u kretanju trenda.

Tabelarno su prikazani: broj slučajeva smrti za ukupni nivo, po polu i dobnim grupama za ukupni vremenski period 1990–2018, prosječna vrijednost broja slučajeva za posmatrani period za ukupni nivo, po polu i po dobnim grupama, prosječna vrijednost dobno-specifičnih i dobno-standardizovanih stopa za ukupni nivo i po polu, godišnji procenat promjene i prosječna godišnja procentualna promjena stopa i njihovi intervali povjerenja i njihova statistička značajnost iz rezultata joinpoint regresije za ukupni nivo, po polu i po dobnim grupama, regresioni koeficijenti i njihovi intervali povjerenja za rezultate linearne i rezultate Poasonove regresije za ukupni nivo, po polu i po dobnim grupama. Takođe, tabelarno su prikazane i sirove i standardizovane stope po godinama posmatranog perioda.

Koristeći rezultate regresionih analiza trenda umiranja za zemlje iz regiona napravljeno je i tabelarno poređenje sa rezultatima priložene analize za Crnu Goru za prosječne vrijednosti stopa smrtnosti od malignih tumora za izučavane vremenske periode i prosječnih procentualnih godišnjih promjena standardizovanih stopa smrtnosti za izučavane maligne tumore.

2.4. Rezultati disertacije i njihovo tumačenje

U okviru doktorske disertacije, odgovoreno je na definisane ciljeve i postavljene hipoteze, a rezultati ukazuju na značaj ovakvih analiza prikazujući opterećenje smrtnošću od malignih tumora u Crnoj Gori po broju slučajeva, stopama smrtnosti i trendovima smrtnosti posebno za svaki od tumora za ukupni nivo, polu i starosnim grupama. Rezultati su prikazani jasno, koncizno i razumljivo kroz nekoliko tabela i grafikona.

U periodu od 1990. do 2018. godine, zabilježeni su sljedeći brojevi slučajeva smrti uzrokovanih malignim tumorima: 353 jednjaka, 1180 želuca, 2078 kolorektalnog, 1096 jetre, 1330

pankreas, 856 grkljana, 7167 pluća, 281 melanoma kože, 2238 dojke, 438 vrata materice, 418 jajnika, 1184 prostate i 741 mokraćne bešike.

Prosječan broj umrlih godišnje bio je: 12 za maligni tumor jednjaka (muškarci: 9.6, žene: 2.6), 40.7 za maligni tumor želuca (muškarci: 26.6, žene: 14.7), 71.7 za kolorektalni tumor (muškarci: 42.1, žene: 29.6), 37.8 za maligni tumor jetre (muškarci: 22.1, žene: 15.7), 45.9 za maligni tumor pankreasa (muškarci: 26.4, žene: 19.5), 29.5 za maligni tumor grkljana (muškarci: 24.2, žene: 5.3), 247.1 za maligni tumor pluća (muškarci: 189.1, žene: 58.0), 9.7 za melanom kože (muškarci: 5.0, žene: 4.7), 77.1 za maligni tumor dojke, 15.1 za maligni tumor vrata materice, 14.4 za maligni tumor jajnika, 40.8 za maligni tumor prostate, 25.6 za maligni tumor mokraćne bešike (muškarci: 19.1, žene: 6.5).

Prosječna starosno-standardizovana stopa smrtnosti iznosila je 1.3/100,000 za maligni tumor jednjaka (muškarci: 2.3/100,000; žene: 0.5/100,000), 4.4/100,000 za maligni tumor želuca (muškarci: 6.4/100,000; žene: 2.7/100,000), 7.2/100,000 za kolorektalni tumor (muškarci: 9.5/100,000; žene: 5.3/100,000), 3.8/100,000 za maligni tumor jetre (muškarci: 5.1/100,000; žene: 2.8/100,000), 4.7/100,000 za maligni tumor pankreasa (muškarci: 6.2/100,000; žene: 3.4/100,000), 3.2/100,000 za maligni tumor grkljana (muškarci: 5.8/100,000; žene: 1.1/100,000), 26.5/100,000 za maligni tumor pluća (muškarci: 44.8/100,000; žene: 11.4/100,000), 1.1/100,000 za melanom kože (muškarci: 1.2/100,000; žene: 1.0/100,000), 16.1 za maligni tumor dojke, 3.4/100,000 za maligni tumor vrata materice, 3.0/100,000 za maligni tumor jajnika, 8.3/100,000 za maligni tumor prostate, 2.4/100,000 za maligni tumor mokraćne bešike (muškarci: 4.1/100,000; žene: 1.1/100,000).

Najučestaliji maligni tumori po smrtnosti u Crnoj Gori su: maligni tumor pluća, dojke i debelog crijeva za ukupni nivo; maligni tumor pluća, debelog crijeva i prostate kod muškaraca; maligni tumor dojke, pluća i debelog crijeva kod žena.

Joinpoint regresijom registrovano je statistički značajno povećanje u standardizovanim stopama smrtnosti izraženo prosječnim godišnjim procentualnim promjenama (95% interval povjerenja) od: kolorektalnog tumora za ukupni nivo [2.6% (1.9–3.2)], za muškarce [2.6% (1.8–3.5)] i za žene [2.3% (1.3–3.3)]; malignog tumora pankreasa za ukupni nivo [1.7% (0.9–2.5)], za muškarce [1.3% (0.4–2.1)] i za žene [2.2% (0.9–3.5)]; malignog tumora grkljana od 1990–2003. za ukupni nivo [4.2% (1.1–7.4)]; malignog tumora pluća za ukupni nivo [1.0% (0.3–1.7)] i za žene [3.1% (1.9–4.2)], kao i za period 1990–2004. za ukupni nivo od 4.0%, za muškarce 2.8% i za žene 7.1%; od melanoma kože za ukupni nivo [0.027 (0.008–0.046)] i muški pol [0.052 (0.025–0.079)]; dojke [1.4% (0.9–2.0)], vrata materice materice [2.6% (1.3–3.8)]; jajnika [1.9% (0.6–3.3)]; maligni tumor prostate [2.4% (1.4–3.4)]; maligni tumor mokraćne bešike za ukupni nivo [2.0% (0.8–3.5)] i posebno za muškarce [2.2% (0.9–4.1)].

Crna Gora se po stopama smrtnosti od malignog tumora grkljana nalazi na prvom mjestu od zemalja regiona kod oba pola. Prvo mjesto zauzima i po smrtnosti od malignog tumora dojke, a treće po smrtnosti grlića materice.

Tumori za koje je Crna Gora ima najmanje stope u odnosu na zemlje u regionu su maligni tumor želuca kod muškaraca i maligni tumor mokraćne bešike kod muškaraca, a niske stope u odnosu na zemlje regiona se bilježe i za kolorektalni tumor kod muškaraca (druga pozicija), kolorektalni tumor kod žena (treća), maligni tumor jetre kod muškaraca (druga), maligni tumor

pankreas i kod žena i kod muškaraca (druga), melanom kože i kod muškaraca i kod žena (drugo) i maligni tumor jajnika (treće).

Kod muškaraca u Crnoj Gori trend rasta po standardizovanoj smrtnosti od malignih tumora bilježi se za kolorektalni tumor, maligni tumor pankreasa, maligni tumor prostate i maligni tumor mokraćne bešike, a trend pada smrtnosti od malignog tumora želuca, što je slično kao i u susjednoj zemlji Srbiji, u kojoj se za razliku od Crne Gore bilježi i rast standardizovane smrtnosti od malignog tumora jednjaka, jetre i pluća. U Hrvatskoj za muškarce imamo slične trendove smrtnosti kao i u Crnoj Gori za maligni tumor želuca, kolorektalni tumor, maligni tumor pankreasa i tumor prostate, dok za tumore pluća i ždrijela nailazi se na znatno povoljnije trendove nego u Crnoj Gori, sa zabilježenim statističkim značajnim padom smrtnosti, dok u Crnoj Gori stope su stabilizovane sa statistički neznačajnim padom za tumor grkljana, i statistički neznačajnim rastom za tumor pluća. Za razliku od Crne Gore, Slovenija prezentuje povoljnije trendove smrtnosti za sve maligne tumore.

Kod žena u Crnoj Gori rast trenda umiranja bilježi se za kolorektalni tumor, maligni tumor pankreasa, pluća, dojke, grlića, jajnika. U susjednoj Srbiji slični trendovi se registruju za navedene maligne tumore, osim za tumor jetre i mokraćne bešike za koje se u Srbiji bilježi statistički značajan porast standardizovane smrtnosti. U Hrvatskoj i Sloveniji slični trendovi kao i u Crnoj Gori se bilježe za maligni tumor pankreasa i maligni tumor pluća, dok za ostale tumore u Hrvatskoj i Sloveniji su znatno povoljniji trendovi, sem za tumor mokraćne bešike za koji se, za razliku od stabilnog trenda u Crnoj Gori i Hrvatskoj, u Sloveniji, registruje značajan porast smrtnosti kod žena.

2.5. Zaključci (usaglašenost sa rezultatima i logično izvedeno tumačenje)

Na osnovu rezultata analize zaključci su izloženi jasno, pregledno i u skladu sa ciljevima i hipotezama.

U niže navedenim zaključcima je izvedena sirova i standardizovana stopa, ugroženiji pol i najugroženija dobna grupa, kao i ocjena trenda smrtnosti u odnosu na pol i starosnu grupu za svaki od izučavanih tumora posebno, kao i činjenica da li se trend razlikuje u odnosu na zemlje okruženja.

1. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor jednjaka za posmatrani period iznosila je 2.0/100,000, a standardizovana 1.3/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 4.6 puta veće kod muškaraca, a najviše pogođena starosna grupa je 65–74. Registrovano je povećanje stope smrtnosti kod muškaraca i ukupnog nivoa, kao i za starosne grupu 65–74 bez prekidnih tačaka u trendu. Trend umiranja od ovog tumora se razlikuje od zemalja u okruženju.

2. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor želuca za posmatrani period iznosila je 6.5/100,000, a standardizovana 4.4/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 2.4 puta veće kod muškaraca, a najviše pogođena starosna grupa je 65–74. Postoji tendencija pada starosno-standardizovane stope mortaliteta od malignog tumora želuca kod muškaraca i ukupnog nivoa, na račun pada starosno-specifične stope u starosnoj grupi 55–64 godine za muškarce i ukupan nivo, bez promjena stope kod žena i bez registrovanih tačaka prekida. Trend umiranja je sličan zemljama okruženja.

3. Prosječna sirova stopa smrtnosti za kolorektalni tumor za posmatrani period iznosila je

11.4/100,000, a standardizovana 7.2/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 1.8 puta veće kod muškaraca. Od svih umrlih najviše je onih starosti 65–74, 75–84 i 55–64. Najviše stope se registruju u dobnim grupama 85+, 75–84 i 65–74. Stope umiranja od kolorektalnog tumora konstantno rastu, bez pregibnih tačaka, i za ukupni nivo i za muškarce i za žene s trendom rasta za dobne grupe 45–54, 65–74 i 75–84. Sličan trend kao i u Crnoj Gori bilježi se u zemljama okruženja.

4. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor jetre za posmatrani period iznosila je 6.1/100,000, a standardizovana 3.8/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 1.8 puta veće kod muškaraca, a najveća stopa se registruje u dobnoj grupi 75–84. Trend mortaliteta je bio konstantan, bez značajnog povećanja ili smanjenja stope mortaliteta kako na ukupnom nivou tako i prema polu. Povećanje stope mortaliteta registrovano je samo za starosnu grupu 75–84. Trend se razlikuje od zemalja u okruženju.

5. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor pankreasa za posmatrani period iznosila je 7.4/100,000, a standardizovana 4.7/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 1.8 puta veće kod muškaraca, a u odnosu na starost najveća stopa se bilježi u starosnoj grupi 75–84. Registruje se rast stopa i za ukupni nivo i po polu, kao i za dobne grupe 65–74 i 75–84 bez prekidnih tačaka. Trend umiranja je sličan kao i u zemljama u okruženju.

6. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor grkljana za posmatrani period iznosila je 4.8/100,000, a standardizovana 3.2/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 4.1 puta veće kod muškaraca. Od svih umrlih najviše je onih starosti 55–64, zatim starosti 65–74 godine i 75–84. Starosna grupa 75–84 ima najveću stopu smrtnosti. Registrovana je jedna tačku u vremenu u kojoj je došlo do statistički značajne promjene u trendu. Stope naglo rastu od 1990. do 2003. i kod muškaraca i za ukupni nivo, nakon čega slijedi pad u stopama do kraja posmatranog perioda. Stope konstantno rastu za dobnu grupu 65–74. Trend se razlikuje u odnosu na zemlje okruženja.

7. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor pluća za posmatrani period iznosila je 39.8/100,000, a standardizovana 26.5/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 3.9 puta veće kod muškaraca, a u starosnoj grupi 65–74 registruju se najveće stope. Registruje se rast stopa za ukupni nivo i kod žena i kod muškaraca. Registruje se jedna tačka pregiba u 2004. godini. Stope umiranja od malignog tumora pluća konstantno rastu do 2004. godine za ukupni nivo i za muškarce i za žene. Poslije 2004. godine registruje se trend pada umiranja. Trend umiranja od ovog tumora sličan je kao i u zemljama u okruženju.

8. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni melanom kože za posmatrani period iznosila je 1.6/100,000, a standardizovana 1.1/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su slične po polu, a u odnosu na starost, starosna grupa 75–84 bilježi najveće stope, a starosne grupe 65–74, 55–64 i 75–84 registruju najveći broj slučajeva smrti. Stope smrtnosti melanoma kože konstantno rastu bez tačaka pregiba.

9. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor dojke za posmatrani period iznosila je 24.5/100,000, a standardizovana 16.1/100,000. Najviše pogođena starosna grupa je 55–64 po broju slučajeva smrti, a po stopama 85+. Nema prekidnih tačaka u kretanju trenda umiranja. Stope rastu za ukupni nivo i kod starije populacije. Sličan trend se registruje u Srbiji, dok povoljniji trendovi u odnosu na Crnu Goru se registruju u Hrvatskoj i Sloveniji.

10. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor grlića materice za posmatrani period

iznosila je 4.8/100,000, a standardizovana 3.4/100,000. Evidentira se rast stopa i ne otkrivaju se tačke u vremenu u kojima je došlo do značajnog preokreta u kretanju stopa umiranja. Starosne grupe 55–64, 45–54 najviše su pogođene smrtnošću i po broju slučajeva smrti i po stopama smrtnosti. Trend rasta smrtnosti od malignog tumora grlića materice se registruje i u Srbiji, dok Hrvatska i Slovenija registruju trend opadanja smrtnosti od ovog tumora.

11. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor jajnika za posmatrani period iznosila je 4.6/100,000, a standardizovana 3.0/100,000. Stope umiranja od malignog tumora jajnika konstantno rastu. Najpogođenije starosne grupe su 55–64 i 65–74. Ne otkrivaju se tačke u vremenu u kojima je došlo do nagle promjene trenda za stope. Trend rasta se registruje i u zemljama okruženja.

12. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor prostate za posmatrani period iznosila je 4.1/100,000, a standardizovana 2.4/100,000. Stope umiranja rastu za ukupni nivo i u starosnim grupama 65–74 i 75–84 bez pregibnih tačaka. Skoro 50% smrti se desi kod muškaraca starosti od 75–84 godina, a skoro trećina u starosnoj grupi 65–74. Najveće stope imaju starosne grupe 85+ i 75–84. Trend umiranja je od malignog tumora prostate je sličan kao i u zemljama okruženja.

13. Prosječna sirova stopa smrtnosti za maligni tumor mokraćne bešike za posmatrani period iznosila je 2.0/100,000, a standardizovana 1.3/100,000. Standardizovane stope smrtnosti su 4 puta veće kod muškaraca. Većina smrtnih slučajeva od malignog tumora mokraćne bešike dogodila se u starosnim grupama od 65–74, 75–84 i 55–64, a najveće stope se bilježe u starosnoj grupi 85+. Podaci pokazuju konzistentan porast stope mortaliteta od raka mokraćne bešike, i za ukupnu populaciju i po polu, kao i u starijim starosnim grupama. Nije identifikovana nijedna vremenska tačka u kojoj je došlo do nagle promjene trenda stopa. Trend rasta smrtnosti od malignog tumora mokraćne bešike je prisutan i u zemljama regiona.

3. Konačna ocjena disertacije

3.1. Usaglašenost sa obrazloženjem teme

Disertacija kandidatkinje dr med. Mirjane Nedović Vuković, usaglašena je sa obrazloženjem teme.

3.2. Mogućnost ponovljivosti

Metodologija istraživanja u priloženoj disertaciji je detaljno opisana omogućavajući ponovljivost svih segmenata istraživanja.

3.3. Buduća istraživanja

Primijenjeni regresioni modeli su korisni za procjenu trendova smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori. Rezultati ove studije ukazuju na nepovoljne trendove smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori što naglašava hitnu potrebu za poboljšanjem mjera prevencije, ranog otkrivanja i liječenja tumora. Dalja istraživanja su ključna za identifikaciju uzroka ovih

trendova i razvoj efikasnih strategija za kontrolu malignih tumora.

Proučavanje trendova po pojedinim kategorijama, kao što su pol i starosne grupe, predstavlja veoma važan aspekt procjene opterećenja malignim tumorima, kao i formulisanja i sprovođenja preventivnih strategija i planiranja resursa. Rezultati naglašavaju važnost kontinuiranog istraživanja kako bi se identifikovali osnovni uzroci ovih trendova i razvile efikasne strategije za ublažavanje uticaja malignih tumora na narodno zdravlje.

3.4. Ograničenja disertacije i njihov uticaj na vrijednost disertacije

Istraživač je jasno i precizno naveo limitacije studije na kraju diskusije, navodeći da je analiza sprovedena na osnovu najboljih raspoloživih nacionalnih podataka o smrtnosti od malignih tumora, ali da, i pored toga, postoje diskretna ograničenja studije.

Prvo, pouzdanost i tačnost epidemioloških podataka uveliko zavise od retrospektivnog prikupljanja podataka na osnovu potvrda o smrti. Netačnost u praksi sertifikacije smrti mogu nastati iz više razloga, kao što su greške u izboru glavnog uzroka smrti, preciznost medicinske dijagnoze, kodiranje uzroka smrti, itd. Međutim, dokazano je da postoji visoka dijagnostička sigurnost malignih tumora zabilježenog u potvrdi o smrti u poređenju s drugim nezaraznim i zaraznim uzrocima smrti.

Drugo ograničenje je kvalitet evidencije umrlih, uključujući valjanost i pouzdanost podataka, posebno iz razloga što nema skorije analize kvaliteta podataka o smrtnosti u Crnoj Gori. Prema posljednjem istraživanju objavljenom 2005. koje je uključilo 55 zemalja, a među njima, u to vrijeme zajedničku državu, Srbiju i Crnu Goru, SZO je ocijenila kvalitet službene statistike mortaliteta kao srednje kvalitetnu.

Drugi elementi, kao što su pristup zdravstvenoj zaštiti i liječenje utemeljeno na dokazima, takode su važni činioci u stopi smrtnosti, ali su izvan nadležnosti ovog skupa podataka i ove studije.

Dalje, istraživač navodi da postoji vjerovatnoća nedovoljnog prijavljivanja mortaliteta i posljednične nekopletnosti korišćenih podataka, navodeći da se to može pripisati nerazvijenosti infrastrukture i mehanizama prijavljivanja tumora, što je inače karaktersitično za zemlje u razvoju.

Na kvalitet dodatno može da utiče činjenica da su za izučavani period različiti ljekari bili odgovorni za šifriranje uzroka smrti prije i poslije 2009. godine. Za izučavani period su korišćena dva različita sistema klasifikacije, MKB 9 i MKB 10.

Navedena ograničenja ne umanjuje vrijednost disertacije i značaj dobijenih rezultata.

3.5. Originalni naučni doprinos

Originalni naučni doprinos ove doktorske disertacije ogleda se u činjenici da predstavlja prvo sveobuhvatno istraživanje trendova smrtnosti od malignih neoplazmi u Crnoj Gori.

Istraživanje je obuhvatilo nacionalne podatke o smrtnosti od malignih tumora za tridesetogodišnji period što osigurava pouzdanost dobijenih rezultata. Rezultati istraživanja doprinose razvoju epidemioloških znanja, pružajući ključne informacije o dinamici mortaliteta

od tumora u zemlji. Korišćenje regresionih modela za analizu trenda umiranja omogućilo je identifikaciju najugroženijih populacionih grupa, što do sada nije bilo predmet sistematskog istraživanja u Crnoj Gori. Osim toga, rezultati ove disertacije pružaju osnovu za evaluaciju preventivnih mjera javnog zdravstva i oblikovanje novih strategija u borbi protiv malignih tumora, čime značajno doprinose unaprijeđenju zdravstvene politike i praksi u zemlji.

Praćenje varijacija u trendovima smrtnosti od tumora ključno je za procjenu opterećenja ovom grupom bolesti, planiranje zdravstvenih usluga i raspodjelu resursa javnog zdravstva. Razumijevanje trendova omogućuje kreatorima politika da donose odluke utemeljene na dokazima, procijene efikasnost intervencija i oblikuju javnozdravstvene strategije usmjerene na najugroženije populacije.

Očekuje se da će rezultati urađene analize biti korisni za razvoj budućih smjernica i strategija za kontrolu malignih tumora.

Naučni doprinos najbolje je potvrđen publikovanjem rezultata disertacije u sljedećim radovima objavljenim u renomiranim časopisima sci liste:

1. **Nedovic Vukovic M**, Jaksic M, Smolovic B, Lukic M, Bukumiric Z. Trends in esophageal cancer mortality in Montenegro, 1990 – 2018. *European Journal of Public Health*. 2024;,, ckae080, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckae080>
2. **Nedovic Vukovic M**, Terzic Z, Golubovic M, Bojic M, Bukumiric Z. Skin Melanoma Mortality Trend in Montenegro for the period of 1990-2018. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(9):3463-3472. doi: 10.26355/eurrev_202405_36192.
3. **Nedović Vukovic M**, Jakšić M, Stojanović D, Smolović B. Time trends in liver cancer mortality rates in Montenegro from 1990 to 2018. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 May 1;36(5):622-627. doi: 10.1097/MEG.0000000000002736
4. **Nedović Vukovic M**, Jakšić M, Smolović B, Lukić M, Bukumirić Z. Trends in gastric cancer mortality in Montenegro, 1990 - 2018: joinpoint regression. *Oncology*. 2024 Feb 19. doi: 10.1159/000537739.
5. **Nedović-Vukovic M**, Laušević D, Vučković L, Bukumirić Z. Trend of breast cancer mortality in Montenegro, 1990-2018 - Joinpoint regression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Jun;26(11):3849-3857. doi: 10.26355/eurrev_202206_28952. ISSN: 1128-3602.
6. **Nedović-Vuković M**, Laušević D, Ljaljević A, Golubović M, Trajković G. Lung cancer mortality in Montenegro, 1990 to 2015. *Croat Med J*. 2019 Feb 28; 60 (1):26-32. doi: 10.3325/cmj.2019.60.26. ISSN: 0353-9504.
7. **Nedović Vuković M**, Jakšić M, Smolović B, Golubović M, Laušević D. Colorectal cancer mortality trend analysis in Montenegro from 1990 to 2018. *Medicine*. 2024.-**prihvaćen za objavu**

MIŠLJENJE I PRIJEDLOG KOMISIJE

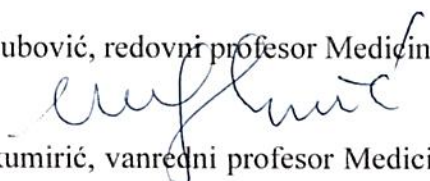
Doktorska disertacija kandidatkinje dr med. Mirjane Nedović Vuković predstavlja plod opsežnog, višegodišnjeg istraživanja koji pruža originalni naučni doprinos boljem razumijevanju epidemiologije malignih tumora u Crnoj Gori.

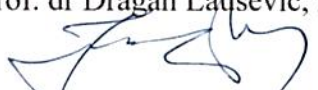
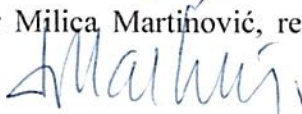
Disertacija se odlikuje temeljnim pristupom i predanim radom, izrađena metodološki sistematično, pregledno, studiozno i sveobuhvatno. Ciljevi i hipoteze su jasno, precizno i logički izloženi. Statistička obrada dobijenih rezultata je adekvatna i kvalitetna, a rezultati su prikazani jasno i pregledno, uporedivi sa dostupnom literaturom na istu temu. Diskusija je isrepna i argumentovana. Takođe, disertacija je strukturirana na odgovarajući način. Iscrpnim pregledom aktuelne literature, kroz ispravnu kontekstualizaciju svojih rezultata, kao i objavom više radova iz teze u renomiranim časopisima sci liste, kandidatkinja je demonstrirala temeljno poznavanje materije i sposobnost kritičkog i objektivnog sagledavanja svih potencijalnih istoda istraživanja. Izvedeni zaključci su logični, jasni i dobro dokumentovani.

Uzimajući u obzir aktuelnost teme, kao i činjenicu da je korišćena metodologija bila odgovarajuća, ciljevi i hipoteze istraživanja jasno formulisani, a rezultati odraz rigoroznog istraživačkog rada dajući važan naučni doprinos u budućem nadzoru nad malignim tumorima u Crnoj Gori, Komisija jednoglasno zaključuje da po svom sadržaju i formi disertacija pod nazivom „Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine“ kandidatkinje dr med Mirjane Nedović Vuković ispunjava sve kriterijume dobro napisanog, originalnog i veoma kvalitetnog naučnog doktorskog rada i sa posebnim zadovoljstvom predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore da prihvati doktorsku disertaciju kandidatkinje dr med Mirjane Nedović Vuković i da predloži Senatu Univerziteta Crne Gore da imenuje Komisiju za odbranu disertacije i da, nakon sprovedene procedure po organima Univerziteta Crne Gore, odobri njenu javnu odbranu.

U Podgorici,
26.08.2024. godine.

KOMISIJA

1. Prof. dr Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.

2. Prof. dr Zoran Bukumirić, vanredni profesor Medicinsko fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Srbija.

3. Prof. dr Dragan Laušević, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.

4. Prof. dr Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.

5. Doc. dr Tanja Boljević, docentkinja Medicinskog fakulteta, Univerziteta Crne Gore.




Univerzitet Crne Gore
Centralna univerzitetska biblioteka
adresa / address_ Cetinjska br. 2
81000 Podgorica, Crna Gora
telefon / phone _00382 20 414 245
fax_ 00382 20 414 259
mail_ cub@ucg.me
web_ www.ucg.ac.me
Central University Library
University of Montenegro

Broj / Ref 016-16-3543/6
Datum / Date 17.09.2024

MEDICINSKI FAKULTET			
Primljeno: <u>17.09.2024</u>			
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
<u>med</u>	<u>1056/2-3</u>		

UNIVERZITET CRNE GORE

MEDICINSKI FAKULTET

N/r šefu studentske službe

Gospođi Sonji Vukićević

Predmet: Vraćanje doktorske disertacije doktorantkinje dr med Mirjane Nedović Vuković sa uvida javnosti

Poštovana gospođo Vukićević,

U prilogu akta dostavljamo Vam doktorsku disertaciju pod nazivom: „**Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine**“, i Izvještaj o ocjeni doktorske disertacije doktorantkinje dr med **Mirjane Nedović Vuković** koja je u skladu sa članom 42 stav 3 Pravila doktorskih studija dostavljena **Centralnoj univerzitetskoj biblioteci** 30. 08. 2024. godine, na uvid i ocjenu javnosti.

Na navedeni rad nije bilo primjedbi javnosti u predviđenom roku od 15 dana.

Molimo Vas da nam nakon odbrane, a u skladu sa članom 47 Pravila doktorskih studija, dostavite konačnu verziju doktorske disertacije.

S poštovanjem,



DIREKTOR

mr Bosiljka Cicmil

Pripremila:

Milica Barac
Administrativna asistentkinja
Tel: 020 414 245
e-mail: cub@ucg.ac.me

Dnevni list
ПОБЈЕДАElektronska pošta:
desk@pobjeda.meDirektor i glavni
odgovorni urednik:**NENAD ZEČEVIĆ**Zamjenica izvršnog
direktora:**MILENA GOLUBOVIĆ**

Direktorica marketinga:

ŽELJKA RADULOVIĆ**REDAKCIJSKI****KOLEGIJUM**Zamjenice glavnog i
odgovornog urednika**RADMILA****USKOKOVIĆ-IVANOVIĆ****MARIJA JOVIČEVIĆ**Pomoćnici glavnog i
odgovornog urednika**JADRANKA RABRENOVIĆ****EKONOMIJA****JELENA MARTINOVIĆ****DRUŠTVO****JOVAN NIKITKOVIĆ****KULTURA****DRAGICA ŠAKOVIĆ****CRNOM GOROM**

Urednici

ANA RAIČKOVIĆ**CRNA HRONIKA****NIKOLA SEKUŠIĆ****HRONIKA PODGORICE****JOVAN TERZIĆ****ARENA****SLOBODAN ČUKIĆ****FELJTON I ARHIV****MARKO MILOŠEVIĆ****DIZAJN****DRAGAN MIJATOVIĆ****FOTOGRAFIJA****LOGOTIP POBJEDE****Miloš Milošević i Nikola****Latković (2019), inspiracija****Anton Lukateli (1944)****PORTAL POBJEDE**

Urednica

JOVANA ĐURIŠIĆ**OBJEKTIV**

Urednica

MARIJA**IVANOVIĆ-NIKIČEVIĆ****TELEFON****020/409-520 REDAKCIJA****020/409-536 MARKETING****020/202-455 OGLASNO**

Naziv osnivača:

Društvo sa ograničenom

odgovornošću za proizvodnju,

promet i usluge, export-import

„Nova Pobjeda“ - Podgorica

Adresa sjedišta medija:

19. decembar br. 5

PIB: 03022480

Vlasnička struktura

„Nove Pobjede“ - 100% udjela

„Media-Nea“ D.O.O. Podgorica

Vlasnička struktura

„Media-Nea“ - 99,99% udjela

First Financial Holdings

Sjedište „Media Nea“:

Ul. 19. decembra br. 5,

PIB „Media Nea“: 02842777

Vlasnička struktura „First

Financial Holdings“ - 100% udjela

Petros Stathis

Sjedište „First Financial

Holdings“: Ul. Ulicinjska br. 3

PIB „First Financial Holdings“:

02628295

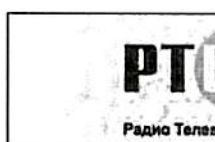
Više o vlasničkoj strukturi:

pobjeda.me/impresum

Broj biro računa „Universal

Capital Bank“: 560-822-77

Tiraž: 3.500

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

OBJAVLJUJE

Da se doktorska disertacija pod nazivom „Uloga faktora rizika i infekcije humanim papilomavirusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelijalnih lezija“ kandidata dr. med. Milene Lopiće, studentkinje doktorskih studija Medicinskog fakulteta u Podgorici, kao i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, u sastavu:

-Prof. dr. Aleksandra Vučković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

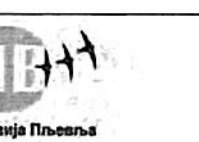
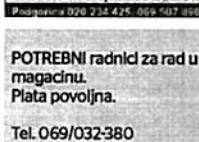
-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

OBJAVLJUJE

Da se doktorska disertacija pod nazivom „Medijska korelacija gustine tumor-infiltriranih limfocita CD4+ CD8+ pozitivnih limfocita i PD-L1 ekspresije i njihova povezanost sa patološkim prognostičkim parametrima u molekularnim podtipovima ranoj karcinoma dojke“ kandidata mr. sc. Jelene Vučković, studentkinje doktorskih studija Medicinskog fakulteta u Podgorici, kao i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, u sastavu:

-Prof. dr. Aleksandra Vučković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore,

Ministry of Agriculture, Forestry and Water Management
REQUEST FOR EXPRESSIONS OF INTEREST
(CONSULTING SERVICES - Consultants' Qualifications)

Name of Project: Second Institutional Development and Agriculture Strengthening Project (MIDAS 2)
Loan No: 8820-ME

Assignment Title: Environmental Consulting firm for the Preparation of Environmental and Social Impact Assessment for the Construction and Operation of the Animal By-Products (ABP) Processing Plant in Montenegro
Reference No. MNE-MIDAS2-8820-ME-CO-CS-24-2.1.1.

The Montenegro has received financing from the World Bank toward the cost of Second Institutional Development and Agriculture Strengthening Project, and intends to apply part of the proceeds for consulting services for Environmental Consulting firm for the Preparation of Environmental and Social Impact Assessment for the Construction and Operation of the Animal By-Products (ABP) Processing Plant in Montenegro.

The overall objective of this consulting services ("the Services") is to develop an Environmental and Social Impact Assessment that will be based on the valid environmental legislation in force in Montenegro, together with the requirements set forth in the World Bank safeguard policies that are triggered for this project. The ESIA will also be prepared in line with the provisions of the Environmental and Social Framework (ESF) of the World Bank (2016) and in particular with respect to the Environmental and Social Standard 1, Environmental and Social Standard 3, Environmental and Social Standard 4 and Environmental and Social Standard 10.

The Consultant shall complete the work over a maximum duration of 7 months.

The detailed ToR for the assignment can be obtained at the address given below.

The Ministry of Agriculture, Forestry and Water Management, through Technical Service Unit, now invites eligible consulting firms ("Consultants") to indicate their interest in providing the Services. Interested Consultants should provide information (in English language) demonstrating that they have the required qualifications and relevant experience to perform the Services.

The qualification requirements are:

Criteria	Points
The firm should have at least 10 years' experience in development of ESIA/ESMP.	