

MATEMATIČKI FAKULTET  
UNIVERZITET U BEOGRADU

---

**Primena informatike u naučnoistraživačkom radu  
u onkologiji - baza podataka za melanom**

---

Master rad  
Zorana Bizetić

Mentor: prof. dr Nenad Mitić

Beograd, 2014

## Skraćenice

---

SZO	Svetska zdravstvena organizacija
IS	Informacioni sistem
ZIS	Zdravstveni informacioni sistem
BIS	Bolnički informacioni sistem
LIS	Laboratorijski informacioni sistem
RIS	Radiološki informacioni sistem
ERP	Poslovni informacioni sistem (engl. <i>Enterprise Resource Planning</i> )
DMS	Sistem za arhiviranje dokumentacije (engl. <i>Document Management System</i> )
IZIS	Integrisani zdravstveni informacioni sistem
MZ	Ministarstvo zdravlja
RFZO	Republički fond zdravstvenog osiguranje
ZU	Zdravstvena ustanova
IORS	Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije
IS APO	Sistem za ambulantno-polikliničko odeljenje
DB HTH	Sistem za dnevnu bolnicu za hemioterapiju
BP	Baza podataka
BPM	Baza podataka za melanom

# Predgovor

---

Ovaj rad je nastao kao rezultat razvoja i primene baze podataka za melanom (BPM) u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS). Autor ovoga rada je učestvovao tom razvoju kao projektant, programer i analitičar, a pored njega su u timu bili i lekari-istraživači i statitičar.

IORS je naučnoistraživačka i obrazovna zdravstvena ustanova koja se bavi onkološkim lečenjem. Potreba da se pruži informatička podrška naučnoistraživačkom radu je 2012. godine proizvela BPM, kao osnovu za prospektivno, centralizovano i sistematsko prikupljanje i kontrolu ispravnosti strukturiranih podataka nad svim pacijentima koji se na IORS-u leče od melanoma. Povod za njen razvoj je učestvovanje IORS-a u epidemiološkoj studiji čiji je cilj bio definisanje doktrine lečenja pacijenata obolelih od melanoma.

U uvodnom poglavlju rada je opisana uloga informacionih sistema u zdravstvu koja, prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji, predstavlja podršku u donošenju odluka o lečenju pacijenta i upravljanju zdravstvenom ustanovom kao i odluka o javnom zdravlju. U istom poglavlju su opisani projekti Ministarstva zdravlja koji su bili zaduženi za informatizaciju zdravstva Srbije sa željom da se ukaže da u ciljevima tih projekata nema primene informatike u naučnoistraživačkom radu. Pored toga, opisani su i sistemi koji su tokom prethodnog perioda razvijani i korišćeni u IORS-u i koji predstavljaju izvor informacija potrebnih i za naučnoistraživački rad, te kao takvi, čine "oslonac" za BPM.

Maligne bolesti, kao i specifičnost njihovog lečenja, prikazane se u poglavlju 2 sa ciljem da se ukaže, kako na njihovu kompleksnost, tako i na potrebu za informatičkom podrškom u otkrivanju, lečenju i praćenju ishoda terapije. U istom poglavlju su prikazani i međunarodni standardi koji se primenjuju za opisivanje stanja pacijenta, stepena oboljenja (posebno kod pacijenata obolelih od melanoma), stepena terapijskog odgovora i podnošljivosti terapije. Njihov značaj se vidi, ne samo u jednoznačnom zapisivanju i tumačenju informacija potrebnih tokom dijagnostikovanja, lečenja i praćenja pacijenta, nego i u naučnoistraživačkom radu koji je opisan u poglavlju 3. Ovo poglavlje sadrži prikaz najosnovnijih vrsta i najčešćih ciljeva kliničkih istraživanja u onkologiji. Pored toga, u njemu se opisuju mogućnosti, ali i problemi koje IORS ima baveći se naučnoistraživačkim radom. Poglavlje 4 govori o potrebi da informatika izađe iz okvira rutinskog rada (orijentisanog ka donošenju odluka o lečenju pacijenta ili o upravljanju ustanovom) i da se više posveti naučnoistraživačkom radu. Isto poglavlje opisuje prethodna iskustva koja su bila od izuzetnog značaja dajući pravce razvoja BPM.

Detaljniji opis formirane BPM (izražen kroz model podataka i funkcionalni dizajn) je prikazan u poglavlju 5. U istom poglavlju je prikazana i jednostavnost svakodnevnog korišćenja BPM koja je od velikog značaja za njeno prihvatanje od strane lekara-istraživača, kao i rezultati primene BPM u praksi. Dalje mogućnosti i planovi za razvoj, kao i iskorišćenost tih mogućnosti, su opisane u poglavlju 6.

# Sadržaj

---

1. Uvod.....	1
1.1. Informatika u zdravstvu .....	1
1.2. Informatika u zdravstvu Srbije .....	2
1.3. Informatika u IORS-u .....	4
1.3.1. Kratak istorijat .....	4
1.3.2. Informacioni sistemi u IORS-u.....	6
2. Maligna oboljenja .....	10
2.1. Lečenje maligne bolesti .....	11
2.2. Maligna oboljenja u svetu.....	12
2.2.1. Međunarodni standardi u onkologiji.....	12
Standard u proceni opšteg stanja onkološkog pacijenta .....	12
Standard u proceni maligne bolesti .....	13
Standard u proceni terapijskog odgovora .....	13
Standard u proceni podnošljivost (toksičnosti) .....	14
2.3. Melanom .....	14
2.3.1. Međunarodni standardi za melanom.....	15
Standard za debljinu tumora ( <i>Breslow</i> ) .....	15
Standard za debljinu tumora ( <i>Clark</i> ) .....	16
TNM klasifikacija za melanom .....	16
2.3.2. Preživljavanje obolelih od melanoma.....	18
2.4. Maligna oboljenja u Srbiji .....	19
2.4.1. Melanom u Srbiji .....	20
3. Naučnoistraživački rad u onkologiji .....	21
3.1. Kliničko istraživanje (klinička studija).....	21
3.1.1. Opservacione studije.....	22
3.1.2. Eksperimentalne studije (engl. <i>clinical trials</i> ).....	23
3.1.3. Ostale vrste studija.....	25
3.2. Ciljevi onkoloških istraživanja .....	26
3.2.1 Efikasnost lečenja .....	26

3.2.2 Podnošljivost lečenja .....	27
3.2.3 Kvalitet života pacijenata .....	27
3.3. Naučnoistraživački rad na IORS-u .....	28
3.3.1 Problemi akademskih kliničkih istraživanja.....	29
4. Informatika kao podrška naučnoistraživačkom radu .....	30
4.1 Neka naša iskustva.....	32
5. Rešenje za poboljšanje naučnoistraživačkog rada .....	36
5.1. Razvoj BPM-a .....	36
5.1.1. Razvoj osnovnog modela podataka .....	37
5.1.2. Funkcionalni dizajn .....	39
5.2. Korišćenje BPM.....	40
5.2.1. Preuzimanje novih dokumenata.....	41
5.2.2 Unos novih dokumenata .....	42
5.2.2.1 Unos podataka za novog pacijenta .....	43
5.2.2.2 Unos podataka za pacijenta koji je već u BPM .....	45
5.2.2.3 Izmena ili dopuna podataka o već unetim pacijentima.....	46
5.2.2.4 Provera smrtnog ishoda-pisma matičaru .....	46
5.2.3 Kontrola podataka.....	48
5.2.4 Izvoz tabela u .xls format.....	48
5.3. Rezultati rada BPM.....	49
6. Dalje mogućnosti i planovi za razvoj .....	50
6.1. A šta je od ovih mogućnosti iskorišćeno? .....	50
7. Zaključak .....	52
8. Korišćena literatura.....	53
9. Prilog.....	58

# 1. Uvod

---

Ekspanzija i mogućnosti informatike su obezbedile njeno prisustvo u svim sferama života. Nemoguće je zamisliti poslovanje banaka, osiguravajućih društava, telekomunikacija ili privrednih subjekata bez prisustva informatike jer je donošenje odluka na osnovu podataka (engl. *evidence based decision making*) postalo pokretač razvoja savremenog društva. Sve više zdravstvenih ustanova (ZU) počinje da koristi informatiku, i to najviše kroz zdravstvene informacione sisteme.

## 1.1. Informatika u zdravstvu

Pouzdana i pravovremena informacija je temelj u donošenju odluka u celom zdravstvenom sistemu i od suštinskog je značaja za razvoj i sprovođenje politike zdravstvenog sistema, njegove pravne regulative, istraživanja u zdravstvu, za razvoj ljudskih resursa u zdravstvu, ali i zdravstvenog obrazovanja, dodatna obuke, za pružanje usluga kao i za finansiranje celokupnog zdravstvenog sistema. Tumačenja uloge zdravstvenog informacionog sistema (ZIS) je mnogo, ali je najprikladnija data od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO):

*„Zdravstveni informacioni sistem obezbeđuje temelje za donošenje odluka i ima četiri ključne funkcije: generisanje, sakupljanje, analizu i sintezu, kao i komunikaciju i korišćenje. Zdravstveni informacioni sistem prikuplja podatke iz zdravstvenog i drugih relevantnih sektora, analizira podatke, obezbeđuje njihov sveukupni kvalitet, pravovremenost i pretvara podatke u informacije potrebne za donošenje odluka“ [1].*

Isti dokument kaže da, pored toga što je od suštinskog značaja za praćenje i procenu, zdravstveni informacioni sistem takođe služi i za šire ciljeve kao što su: pružanje mogućnost ranog upozoravanja, podrška pacijentima (korisnicima zdravstvenih usluga), pomaganje rukovodiocima ZU, omogućavanje planiranja, podrške i podsticanja istraživanja ukazujući na zdravstveno stanje i analizu trendova, podržavanje globalnog izveštavanja i podrške u komunikaciji između različitih korisnika. Informacija je od male vrednosti ako nije dostupna u formatima koji zadovoljavaju potrebe više korisnika. Korisnici, pomoću informacija, treba da osmišljavaju politiku zdravstvene zaštite, planiraju i upravljaju zdravstvenim uslugama zajednice i pojedinaca.

S obzirom da zdravstveni informacioni sistemi imaju više korisnika i širok spektar namene, njegova uloga se može definisati i kao podrška u stvaranju informacija koje mogu da pomognu donosiocima odluka na svim nivoima zdravstvenog sistema, kao i da identifikuju probleme i potrebe za donošenjem odluka zasnovanih na podacima. Stoga se prema SZO-u, podaci iz različitih izvora koriste za više ciljeva koji su na različitim nivoima sistema zdravstvene zaštite:

- 1) Podaci na nivou pacijenta i njegovih potreba za zdravstvenom zaštitom i lečenjem se koriste kao osnova za kliničko odlučivanje. Problemi mogu nastati kada, usled loših

ili slabo koordinisanih podsistema, preopterećeni zdravstveni radnici moraju da unose puno podataka ili iste podatke u više podsistema.

- 2) Podaci na nivou ZU – podaci iz izveštaja o poslovanju ustanove tj. upravljačkih izveštaja (kao što su na primer evidencije o nabavkama lekova) koji omogućavaju rukovodiocima ZU da upravljaju resursima (pomažu u praćenju stanju zaliha i potreba i usmeravaju odluke o nabavkama).
- 3) Podaci na populacionom nivou koji su od suštinskog značaja za javno zdravlje, donošenja odluka i generisanje informacija, ne samo o onima koji koriste usluge, nego i o onima koji ih ne koriste. Podaci iz ZU mogu da pruže neposredne i stalne informacije relevantne za donošenje odluka koje se tiču javnog zdravlja, ali samo ako se ispune određeni uslovi. Podaci moraju biti visokog kvaliteta, moraju da se odnose se na sve ustanove (javne i privatne) i da budu reprezentativni za stanovništvo u celini. Istraživanja na nivou domaćinstava su postala primarni izvor podataka u zemljama u razvoju gde su statistike na nivou ZU ograničenog kvaliteta. Ova istraživanja su potrebna, jer su dobar izvor informacija o verovanjima, ponašanju i praksi pojedinaca koje su kritične odrednice korišćenja zdravstvene zaštite i zdravstvenog stanja.
- 4) Nadzor nad javnim zdravljem spaja informacije, nastale iz podataka ZU i zajednice sa fokusom na definisanju problema i pružanju osnove za pravovremeno delovanje. Ovo se koristi kad odgovori moraju biti hitni, kao u slučaju epidemije bolesti. Potreba za tačnim izveštavanjima i odgovorima, kao i zahtev za efikasnom povezanošću sa odgovornima za kontrolu bolesti, nameću dodatne zahteve za Integrisani zdravstveni informacioni sistemi, odnosno njegovu integraciju.

O značaju ZIS-a najbolje govori podatak da je 2012. godine EU usvojila akcioni plan eZdravlje (engl. *eHealth*) za period 2012-2020, kao i preporuke zemljama članicama za prilagođavanje zdravstvenog sistema zahtevima informatizacije [2].

## 1.2. Informatika u zdravstvu Srbije

Informatizacija u zdravstvu je počela još 80-tih godina prošlog veka kada su pojedine ZU, koje su imale direktore – vizionare, kupile prve PC računare i zaposlile prve informatičare sa željom da ubrzaju, olakšaju, unaprede proces rada u ustanovi. Tada su nastali prvi knjigovodstveni sistemi, kadrovski sistemi, sistemi za praćenje potrošnje lekova, a neki su razvijali i sisteme za podršku naučnom radu.

Prva organizovanja informatizacija je bila krajem 90-tih godina prošlog veka, kada je država trebalo da nabavi veliki broj PC računara za ZU. Nažalost, ona se završila pre nego što je i počela.

Posle 2000-te informatizacija u zdravstvu je pod okriljem Ministarstva zdravlja (MZ) i počinje da se sprovodi zahvaljujući njegovim projektima, ali i kroz samostalno angažovanje ZU. Projekti koji su bili pod okriljem Ministarstva zdravlja su:

- ✓ Razvoj zdravstva Srbije (engl. *Health Project- Serbia*) [3] koji je trajao 2003-2012. godine i koji je finansiran iz kredita Svetske banke sa 23,480,000USD. Deo sredstava je bio namenjen za informatizaciju 4 opšte bolnice (u: Kraljevu, Valjevu, Zrenjaninu i Vranju), a deo za izradu Centralnog informacionog servisa (CIS) - portala za centralizovano prikupljanje i korišćenje resursnih podataka i objavljivanje šifarnika koji se koriste u zdravstvenom sistemu Republike Srbije.
- ✓ Razvoj zdravstva Srbije-dodatno finansiranje (engl. *Serbia Health Additional Financing*) [4] koji je počeo 2009. godine i koji je takođe finansiran iz kredita Svetske banke sa 13,500,000USD. Ovaj projekat je, kao nastavak prethodnog projekta, nastavio i informatizaciju zdravstvenog sistema, te su pomoću njega unapređivani (prethodno razvijeni) informacioni sistemi koji se nalaze 4 opšte bolnice (u: Kraljevu, Valjevu, Zrenjaninu i Vranju) i dobijeni bolnički informacioni sistemi (BIS) u još 14 ZU: Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, Klinici za hirurgiju Kliničkog centra Kragujevac, Kliničko-bolničkom centru "Dr Dragiša Mišović – Dedinje", Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "dr Vukan Čupić", opštim bolnicama u: Sremskoj Mitrovici, Jagodini, Vrbasu, Leskovcu, Zaječaru, Užicu, Šapcu, Požarevcu, Aleksincu i Opštoj bolnici „Stefan Visoki“ u Smederevskoj Palanci [5].
- ✓ Pružanje unapređenih usluga na lokalnom nivou (engl. *DILS Delivery of Improved Local Services Project*)[6] koji je trajao 2008-2014. godine i koji je takođe finansiran iz kredita Svetske banke sa 46,4 miliona USD. Pored Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja i Ministarstva rada i socijalne politike, u ovom projektu je učestvovalo i Ministarstvo zdravlja za koga je predviđeno da za realizaciju osnovnog cilja projekta koristi 12,5 miliona USD. U sklopu ovog projekta je planirano unapređenje informaciono-komunikacionih tehnologija informatizacijom svih 158 domova zdravlja [7].
- ✓ IPA 2008 [8] se finansirao iz Donacija Evropske unije, čija je vrednosti 7,5 miliona EUR . Prema ovom projektu je planirana implementacija informacionih sistemi u 10 bolnica [9], ali je naknadno došlo do prenamene sredstava, te je samo nabavljena oprema za 19 bolnica [10].
- ✓ Projekat Integrisani zdravstveni informacioni sistem (EU IHIS) je počeo 2012. godine finansira se iz Donacije EU u čija je vrednosti 2,5 miliona EUR. Projektom je predviđen razvoj elektronskog zdravstvenog dosijea i implementacija BIS-a u 19 ZU: KBC Bežanijska kosa; KBC Zemun; KBC Zvezdara; Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije; Institutu za ortopedsko-hirurške bolesti-Banjica; Univerzitetskoj dečijoj klinici; Institutu za reumatologiju-Beograd; kao i u opštim bolnicama u: Pančevu, Somboru, Pirotu, Čupriji, Boru, Čačku, Kruševcu, Prokuplju, Smederevu, Subotici, Kikindi i Paraćinu [10].

Projektima MZ je obuhvaćeno 195 ZU, što je preko 50% ZU iz plana mreže [12]. Ustanovama uključenim u projekte je najčešće obezbeđena oprema (serveri, računari, štampači i računarska mreža). Bolnice uključene u projekte MZ su dobile BIS koji je najčešće podrška u: korišćenju standardnih šifarnika bolesti i usluga; naplati realizacije usluga (fakturisanje) usmerenu ka Republičkom fondu za zdravstveno osiguranje



(RFZO); generisanje medicinske dokumentacije. Retke su ZU koje su dobile laboratorijski informacijski sistem (LIS), a još ređe one kojima su spojeni BIS i LIS. Ni jedna ZU nije dobila ni radiološki informacijski sistem (RIS), ni ERP, kao ni sistem za arhiviranje dokumentacije (DMS, engl. *Document Management System*). Poslovne sisteme (ERP, engl. *Enterprise Resource Planning*) su ZU samoinicijativno uvođile i to uglavnom deo koji je potreban za knjigovodstvo. [53] Pored toga, ni dobijeni sistemi nisu uvedeni u potpunosti jer postoje ustanove koje su uvele samo deo koji se odnosi na fakturisanje. Slična je situacija je i u domovima zdravlja.

Povezivanje svih sistema u Integrisani zdravstveni informacijski sistem (IZIS) Srbije je još uvek na papiru. Projekat EU IHIS radi na razvoju elektronskog zdravstvenog dosijea (EHR, engl. *Electronic Health Record*). Ovaj projekat traje do 2015. god, tako da tek tada možemo očekivati jedan od preduslova za integraciju svih bolničkih informacijskih sistema.

Posmatrajući ciljeve ZIS-a (opisane u poglavlju 1.1), informatizacija u Srbiji je na nivou delimičnog prikupljanja podataka sa još manjim korišćenjem istih, jer je situaciona analiza [53], urađena marta ove godine, pokazala da:

- 1) Podaci na nivou pacijenta su nedovoljni za kliničko odlučivanje jer ZU nemaju kompletno uvedene sve potrebne informacione sisteme. Naime, samo 3 od 272 ispitivane ZU prikupljaju podatke kroz integrisane informacione sisteme (BIS/ZIS, LIS, RIS, ERP), što znači da su samo kod te tri ustanove stvoreni preduslovi za kliničko odlučivanje.
- 2) Podaci na nivou zdravstvene ustanove se delimično koriste za izveštaje o poslovanju ustanove (upravljačke izveštaje) jer kadrovski sistemi najčešće nisu deo ERP-a. Ako zanemarimo taj podatak, situaciona analiza [53] je pokazala da samo u pomenute 3 ZU postoje potrebni preduslovi za tačne i pravovremene izveštaje o poslovanju ustanove.
- 3) Podaci na populacionom nivou čekaju da se IZIS Srbije kompletno implementira u celoj Srbiji kako bi se prikupljali podaci o stanovnicima koji koriste usluge zdravstvenog sistema. Podaci o stanovnicima koji ne koriste usluge će morati da se prikupljaju na alternativne načine. Stoga, podrška informatike u tačnom i pravovremenom donošenju odluka na nivou populacije će morati da sačeka.
- 4) Nadzor nad javnim zdravljem ne može da se zasniva na tačnim i pravovremenim podacima bez IZIS Srbije.

## **1.3. Informatika u IORS-u**

### **1.3.1. Kratak istorijat**

Značaj informatike bio je prepoznat u IORS-u još ranih '80.-tih godina. Idući ispred vremena, tim eksperata IORS-a je napravio prvu Istoriju bolesti<sup>1</sup> za malignitete dojke u

---

<sup>1</sup> Istorija bolesti je skup medicinskih dokumenata pacijenata. Zbog prirode maligne bolesti istorija bolesti u IORS-u čuva se doživotno. Istorija bolesti se „otvara“ u momentu kada pacijent započne prvo lečenje u

elektronskoj formi. Istorija bolesti sastojala od preko 40 različitih upitnika. Upitnici su imali skoro sve podatke u strukturanoj formi i svaki od upitnika se mogao ponavljati više puta, u zavisnosti od potreba koje nalaže lečenje. Manji deo podataka koji je bio u formi slobodnog teksta je trebalo da se pretražuje po metodologiji opisanoj u radu [52]. Nažalost, pretraživanje slobodnog teksta nikada nije realizovano. Kako IORS nije imao ni sredstava ni uslove, Radio televizija Beograd je, IORS-u ustupila na korišćenje svoj računar, Honeywell 9000, koji je radio pod operativnim sistemom GCOS. U programskom jeziku Fortran 77 razvijena je nestandardna baza podataka (BP), a podaci su unošeni preko dva terminala koji su bili povezani sa računarem u Košutnjaku. Početkom '90.-tih godina razvija se program za pretraživanje nestandardne BP istorije bolesti za malignitete dojke<sup>2</sup> koji je omogućio da se uradi nekoliko izuzetno važnih analiza potrebnih za definisanje protokola lečenja<sup>3</sup>.

Zbog potrebe da se optimalno iskoristi posteljni fond (kao resurs) IORS-a i da se uvede kontrola prijema u bolnicu, '80.-tih godina je razvijen program za liste čekanja "*Waiting lista*". Njegova uloga je bila evidencija pacijenata koji čekaju na prijem u bolnicu, evidencija ležećih pacijenata po odeljenjima, priprema izveštaja na osnovu kog se šalju telegrami pacijentima, itd. Ovaj program je urađen u programskom jeziku dBase III+ za PC računar koji je radio pod operativnim sistemom DOS. Kasnijim izmenama je bilo omogućeno da se liste čekanja objavljuju na veb sajtu IORS-a što je bilo od velike koristi za pacijente IORS-a. Ovaj program je bio u upotrebi punih 28 godina i maja meseca ove godine je (uvođenjem BIS-a), prestala potreba za njim.

Visoke cene lekova, koji se koriste za lečenje malignih bolesti, učinile su da je već početkom '90.-tih godina razvijen i uveden sistem za praćenje potrošnje lekova i potrošnog materijala u IORS-u<sup>4</sup>. Njegova specifičnost je bila da su se pratile zalihe ne samo u centralnoj apoteci IORS-a, nego i u 22 odeljenske apoteke. Pružao je brojne izveštaje koji su pomagali u upravljanju ovom vrstom resursa. Program je razvijen u programskom jeziku Clipper, u operativnom sistemu DOS na PC računaru i radio je nešto manje od 10 godina. [13][14].

U isto vreme se razvijao i uvodio programski paket HEM<sup>5</sup> – namenjen praćenju i obradi podataka o lečenju pacijenata koji su uključeni u institutska hemioterapijska istraživanja (opisana u poglavlju 4.1). Ovaj paket je prvi koji je imao strukturirane podatke relevantne za hemioterapijska istraživanjima. Pored toga sistemom su se pratili pacijenti svih institutskih hemioterapijskih istraživanja. Paket HEM je takođe rađen u programskom

---

IORS-u. Otvaranje istorije bolesti podrazumeva i dobijanje broja Istorije bolesti, kao važnog ključa pri svakom njenom pretraživanju. Kartoteka IORS-a je organizovana prema broju istorije bolesti. Inače, važeći zakon o medicinskoj dokumentaciji ne prepoznaje elektronski oblik ovog dokumenta te se u 21. veku i dalje mora koristiti papirna Istorija bolesti.

<sup>2</sup> Autor ovog rada je dao idejno rešenje i učestvovao u razvoju tog programa

<sup>3</sup> Protokol lečenja je dokument kojim se definiše kako se sprovodi standardna terapija lečenja. Za svaku lokalizaciju i svaku vrstu maligniteta se definiše terapijski pristup. Na osnovu iskustava iz razvijenih zemalja i istraživanja koja se sprovode u IORS-u, najveći eksperti IORS-a učestvuju u izradi protokola. Onkologija je jedna od retkih medicinskih disciplina koja ima definisane protokole za standardne pristupe lečenju.

<sup>4</sup> Autor ovog rada je učestvovao u razvoju i uvođenju tog sistema

<sup>5</sup> Autor ovog rada je učestvovao u razvoju i uvođenju ovog sistema

jeziku Clipper za PC računar pod operativnim sistemom DOS. Sadržavao je podatke o preko 3500 pacijenata i 62 istraživanja i aktivno se koristio od 1991. do 2000. godine<sup>6</sup>.

Potreba da se kontrolišu bolničke infekcije inicirala je razvoj i uvođenje programa ANT - program za praćenje antibiograma na odeljenju za hemioterapiju. Ovaj program<sup>7</sup> se koristio do 2000. godine, a zahvaljujući njemu publikovana je brošura o bolničkim infekcijama i upotrebi antibiotika na odeljenju za hemioterapiju.

Opisani programi, ali i stručna primena kliničke biostatistike, učinili su da se 1994. godine formira Data Centar - kao prva organizaciona jedinica koja se bavi informatičko-statističkim poslovima unutar zdravstvene ustanove u Srbiji. Osnovna uloga Data Centra je bila pružanje informatičke, statističke i tehničke podrške naučnoistraživačkom radu IORS-a.

Ekspanzija interneta je učinila da IORS već 1995. godine dobije prve e-mail adrese i prvu veb prezentaciju. IORS je bio je prva zdravstvena ustanova koja imala svoju veb prezentaciju.

### **1.3.2. Informacioni sistemi u IORS-u**

Razvojem informacionih tehnologija i njihovom primenom u svakodnevnom životu, uvećavala se potreba za podrškom u donošenju odluka. Nedostatak sredstava je naterao IORS na privremena rešenja koja su mogla da se realizuju sopstvenim materijalnim i kadrovskim kapacitetima, i koja su bila održiva. Dakle, postojala je potreba za brzim i jeftinim rešenjem. Autor ovog rada je radio razvoj tih sistema uz pomoć stručnih lekarskih timova IORS-a i zaposlenih u Data Centru IORS-a.

Na slici 1, na kojoj je prikazan pojednostavljeni prikaz procesa lečenja može se, bar delom, videti složenost rada IORS-a. Zbog ograničenih kadrovskih kapaciteta razvoju se pristupalo fazno. Faze su definisane po organizacionim jedinicama IORS-a. Ovakav pristup je bio izvodljiv i održiv.

### **Sistem IS APO**

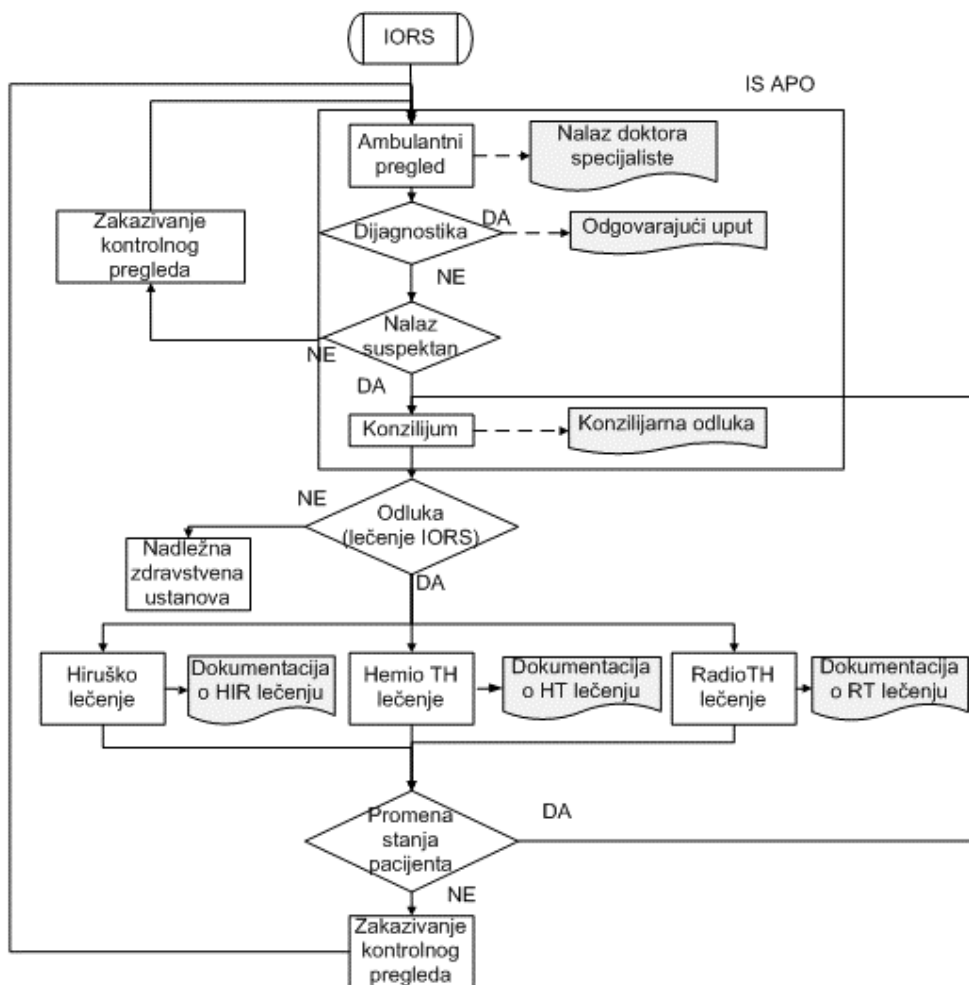
Prva organizaciona jedinica koji se informatizovala je bilo ambulantno-polikliničko odeljenje<sup>8</sup> (IS APO). Na slici 1 se vidi segment procesa rada IORS-a koji obuhvata IS APO. Uvođenje IS APO je, informatički gledano, bio izuzetno zahtevan proces. Ovaj sistem je morao da podrži: svakodnevni rad šaltera, ambulanti i konzilijuma sa velikim brojem pacijenata; generisanje nalaza pregleda i svih dijagnostičkih uputa; rad korisnika koji nemaju informatičko predznanje; izradu obaveznih zakonskih izveštaja; izradu izveštaja o radu odeljenja, itd.

---

<sup>6</sup> Autor ovog rada je učestvovao u razvoju i uvođenju ovog paketa

<sup>7</sup> Autor ovog rada je učestvovao u razvoju i uvođenju ovog programa

<sup>8</sup> Ambulantno-polikliničko odeljenje se sada se zove odeljenje za specijalističko-konsultativne preglede



Slika 1: Pojednostavljeni prikaz procesa lečenja u IORS-u sa posebnim osvrtom na IS APO

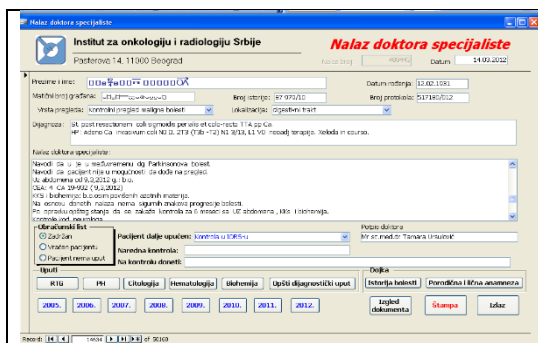
Pored toga što je morao da podrži sve navedeno, sistem je morao i da ubrza svakodnevne procese rada jer je to bio uslov da bi ga korisnici prihvatili. Od ovog sistema se očekivalo i da pomogne u poštovanju regularnih procedura rada. Imajući u vidu uloge informacionog sistema opisane u poglavlju 1.1 ovaj sistem je imao:

- **Evidencionu ulogu (koja pomaže u donošenju odluka o lečenju pacijenta)** jer se odluke o načinu lečenja pacijenta donose na konzilijumima<sup>9</sup>, a odluke o upućivanju na konzilijum donose tokom ambulantnog pregleda. Podrška sistema je bila kroz omogućavanje: brže i lakše evidencije podataka o pacijentima; brži i nesmetan pregled podataka o pacijentima; uštede u vremenu minimiziranjem grešaka nastalih zbog višestrukog unosa opštih/zajedničkih podataka; kao i kroz olakšano generisanje potrebne dokumentacije.

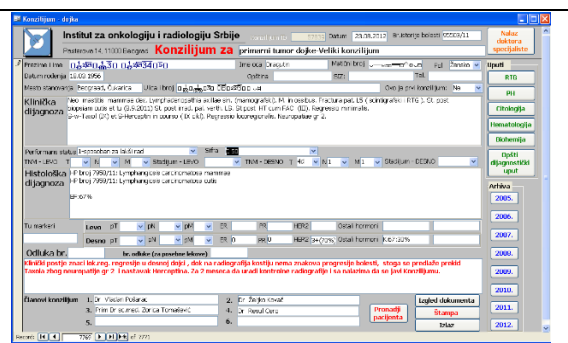
<sup>9</sup> Konzilijumi su stručne komisije u kojima učestvuju hirurzi, internisti i radiolozi. Često se konzilijumu priključuje i radiodijagnostičar i patolog. Konzilijum donosi odluku o načinu lečenja pacijenta i kao takav ima izuzetno veliki značaj za dalji tok lečenja.

- **Upravljačku ulogu (koja pomaže u donošenju odluka o radu)** jer je omogućavao uvid u: rad ambulanti i lekara koji rade u ambulantama; broj pregleda po vrsti pregleda i lokalizaciji malignog oboljenja; broj pacijenata koji su imali konzilijarne preglede ili koji su primljeni na stacionarno lečenje i lečenje u dnevnoj bolnici.

Sistem IS APO nije imao samo ove uloge. On je bio i od izuzetnog značaja tokom pripreme dokumentacije za potrebe spoljašnje i unutrašnje kontrole. I danas, sistem bar delimično pomaže u bržem pristupu medicinskoj dokumentaciji, pri izradi naučnih radova. Primeri dokumenata koji se generišu sistemom IS APO su *Nalaz doktora specijaliste* i *Konzilijarna odluka* i mogu se videti na slikama 2 i 3. Većina podataka u tim dokumentima je u formi slobodnog teksta koja u potpunosti zadovoljava evidencionu ulogu. Nad takvim podacima je nemoguće raditi bilo kakvu statističku analizu potrebnu za naučnoistraživački rad. Samo deo podataka je strukturiran, i to deo koji potreban da bi se zadovoljila upravljačka uloga.



Slika 2: Primer dokumenta *Nalaz doktora specijaliste*



Slika 3: Primer dokumenta *Konzilijarna odluka*

Sistem IS APO je razvijen u MS Office Access 2003 i bio je u upotrebi od marta 2005. do jula 2013. godine.

## Sistem DB HTH

Nakon uspešne implementacija sistema za IS APO, krenulo se sa razvojem i uvođenjem sistema koji će pokriti procese rada u dnevnoj bolnici za hemioterapiju (DB-HTH). Najpre se uvodio sestrinski deo koji se odnosio na zakazivanje i na praćenje odeljenske apoteke, a potom i ambulantni deo koji je bio oslonjen na iskustvo iz sistema IS APO. I ovaj sistem je morao da podrži i ubrza svakodnevne procese rada. Posmatrajući uloge informacionog sistema opisane u poglavlju 1.1 ovaj sistem je imao sledeće:

- **Evidencionu ulogu (koja pomaže u donošenju odluka o lečenju pacijenta):** omogućava bržu i lakšu evidenciju podataka o pacijentima; brz i nesmetan pregled podataka o pacijentima; uštedu u vremenu minimiziranjem grešaka nastalih zbog višestrukog unosa opštih/zajedničkih podataka; olakšano generisanje potrebne

dokumentacije. Veza sa IS APO je omogućila uvid u konzilijarne odluke i ambulantne nalaze lekara, što je značajno doprinelo efikasnosti i kvalitetu rada ovog odeljenja.

- **Upravljačku ulogu (koja pomaže u donošenju odluka o radu odeljenja):** omogućava uvid u rad dnevne bolnice za hemioterapiju i to:
  - Uvid u rad lekara koji rade u ambulantama dnevne bolnice (kao podrška u upravljanju ljudskim resursima).
  - Uvid u potrošnju lekova i stanje zaliha (kao podrška u upravljanje materijalnim resursima) sa posebnim pažnjom na lekove sa posebnim režimom davanja, tzv. lekovi sa liste C RFZO-a.
  - Uvid u liste čekanja (kao podrška u organizaciji rada odeljenja) je omogućen delom za zakazivanje pacijenata.

I ovaj sistem je bio od izuzetnog značaja tokom pripreme dokumentacije za potrebe spoljašnje i unutrašnje kontrole. Sistem DB-HTH je razvijen u MS Office Access 2003 i bio je u upotrebi od 2006. do 2013. godine.

## Ostali sistemi

Ostali sistemi koji su razvijani (takođe u MS Office Access 2003) i implementirani na IORS-u su bili delovi nekog manjeg procesa rada ili nekog projekta:

- Preventiva – sistem za praćenje projekta preventivnih pregleda koji omogućava evidenciju prvih pregleda pacijenata uključenih u projekat kao i finansijsko praćenje projekta.
- Mamomat – program za generisanje radioloških nalaza na osnovu radioloških snimaka dojki kao deo projekta *skrininga* raka dojke. Karakterističan je po tome što su snimci rađeni u kamionu u kome je digitalni mamograf (koji je putovao po Srbiji), a očitavanje snimaka i generisanje nalaza radiologa je obavljano u IORS-u. Imajući u vidu veliki broj snimaka, nalazi su se morali brzo generisati, a sa druge strane zbog potrebe za obradom, podaci su morali biti strukturirani. Ovaj program je omogućavao i generisanje izveštaja za potrebe Ministarstva zdravlja i RFZO-a.
- KME – program za praćenje kontinuirane medicinske edukacije zaposlenih u IORS-u dajući automatske izveštaje za nadležne Komore. Pored evidencije, program pruža brojne automatske izveštaje pomoću kojih se prati obuka. Ovaj program omogućava i slanja individualnih izveštaja o obuci zaposlenih elektronskim putem.

I ovi sistemi su razvijani u razvojnom okruženju MS Office Access 2003. Izuzev Mamomata, ostali sistemi su i dalje u upotrebi.

Iskustva stečena tokom uvođenja navedenih sistema su pomogla pri uvođenju kompletnog bolničkog informacionog sistema IORS-a.

## 2. Maligna oboljenja

---

Maligna oboljenja (rak) su hronične, nezarazne bolesti. Njihova osnovna karakteristika je nekontrolisana deoba ćelija sa sposobnošću napadanja drugog tkiva. Ćelije koje se nekontrolisano dele se zovu maligne ćelije i one se prenose u druge delove tela putem krvnog i limfnog sistema. Postoji više od 100 različitih tipova malignih oboljenja. Najčešće se zovu prema lokalizaciji organa gde su nastale prve maligne ćelije (na primer: maligniteti dojke; maligniteti debelog creva, kože, itd.). Maligne bolesti se mogu grupisati i na sledeći način [15]:

- **Karcinom** je maligna bolest koja nastaje u koži ili u epitelijalnom tkivu unutrašnjih organa. Postoje brojni podtipovi karcinoma kao što su: adenokarcinom (engl. *adenocarcinoma*), karcinom bazalnih ćelija (engl. *basal cell carcinoma*), karcinom skvamoznih ćelija (engl. *squamous cell carcinoma*) i karcinom tranzicionih ćelija (engl. *transitional cell carcinoma*).
- **Sarkom** je maligna bolest koja nastaje u kostima, hrskavici, mastima, krvim žilama ili drugim vezivnim tkivima.
- **Leukemija** je maligna bolest krvi koja nastaje u tkivima gde se formira krv (kao što je koštana srž) i uzrokuje generisanje velikog broja malignih ćelija krvi koje pušta u krvotok.
- **Limfom i mijelom** je maligna bolest koja nastaje u ćelijama imunostistema.
- **Maligna bolest centralnog nervnog sistema** nastaju u mozgu ili kičmenoj moždini.

Sve maligne bolesti nastaju u ćelijama organizma. Da bi se razumela maligna bolest potrebno je objasniti šta uzrokuje da normalna ćelija postane maligna. Kod zdravog organizma ćelije rastu i dele se, ali kontrolisano. Kada ćelija ostari ili se ošteti, ona se zameni novom ćelijom. Međutim, genetski materijal (DNK) ćelije može da se ošteti ili promeni, proizvodeći mutacije koje mogu da utiču na normalan rast i deobu ćelija. Kada se to desi, ćelije ne umru kada bi trebalo, a nove ćelije se formiraju, iako organizmu nisu ni potrebne. Nepotrebne ćelije formiraju tumorsko tkivo.

*„Ako želimo da pobedimo karcinom, moramo prvo da razumemo njegovu genetiku“, rekao je američki istraživač u onkologiji i dobitnik Nobelove nagrade, Renato Dalboko, još polovinom 1980-tih. Kasnije je dodao: “Svaka promena u funkcionisanju jednog gena može biti praćena promenama u radu više gena i proteina uključenih u samoodržanje ćelije i pojavu bolesti“*

Tumori (lat. *tumor*, otok) mogu biti:

- Benigni (dobročudni) koji se nakon otklanjanja, uglavnom ne vraćaju. Nikada se ne šire na ostale organe.
- Maligni tumori (zloćudni) čije ćelije mogu da napadnu i druga tkiva. Kada zahvate druge delove organizma zovu se metastaze.

Pored toga, neke maligne bolesti (kao, na primer leukemija, rak koštane srži, rak krvi) nemaju formu tumora.

## 2.1. Lečenje maligne bolesti

Onkologija je medicinska disciplina koja se bavi dijagnostikovanjem, lečenjem i prevencijom maligne bolesti. Da bi se upoznala maligna bolest potrebno je mnogo informacija koje je opisuju. Neke od njih su: lokalizacija tumora; veličina tumora; prisustvo metastaza; vrsta maligne ćelije, koja se može dobiti samo mikroskopskom analizom (patohistološkom analizom). Prikupljajući te informacije onkolozi za svakog pacijenta donose odluke o terapijskom pristupu koji može biti [22]:

- **Hirurški pristup** - koristi hiruške metode za dijagnostikovanje, lečenje, pa čak i za sprečavanje nastanka malignog oboljenja. Kada postoji mogućnost i potreba, pre hirurške intervencije se uradi biopsija<sup>10</sup> koja daje smernice za dalju terapiju. Nakon svake operacije se ceo isečak daje na patohistološku analizu i procenu prisustva i vrste maligniteta. Većina ljudi sa malignom bolešću ima neku vrstu operacije. Ovaj pristup često pruža najveće šanse za izlečenje, posebno ako se rak nije proširio na druge delove tela.
- **Hemioterapijski pristup** - koristi lekove u lečenju maligne bolesti.
- **Radioterapijski pristup** - koristi visoko-energetske čestice ili talase da uništi ili ošteti ćelije raka.
- **Ciljana terapija** – koristi lekove ili druge supstance da preciznije identifikuje i napadne ćelije raka u fazi kada postoji malo oštećenje zdravih ćelija. Ova terapija predstavlja noviji i savremeniji pristup lečenju.
- **Imunoterapijski pristup** - koristi imunosistem organizma da pomogne borbi protiv raka.
- **Transplantacija koštane srži** i drugih vrsta transplantacija matičnih ćelija koje se koriste za lečenje raka.

Pored toga, u zavisnosti od vrste malignih bolesti, postoje i terapije hipertermije, fotodinamske terapije (PDT), terapije laserom, donacijom ili transfuzijom krvnih produkata.

Maligne bolesti su u većini slučajeva neizlečive i smrtonosne, stoga njihovo lečenje nekada zahteva agresivniji pristup, a sve sa željom da se one pobede. To je razlog zbog kojeg se u IORS-u, odluke o lečenju pacijenta donosi putem konzilijuma lekara specijalista. Pobjeda bolesti se meri kroz: smanjenje tumora ili njegove potpune eliminacije; produžetak života pacijenta; sprečavanje ponovne pojave bolesti; produžetak vremena do ponovne pojave bolesti itd. Pored svega navedenog, imajući u vidu agresivnost terapija, prati se podnošljivost terapije, kao i kvalitet života pacijenta. Sve te

---

<sup>10</sup> Biopsija je uzimanje isečka tkiva radi patohistološke analize i procene prisustva i vrste maligniteta



informacije su od značaja ne samo za dalje lečenje, nego i za naučna istraživanja, kao i za prevenciju (sprečavanje pojave) maligne bolesti. Ranim otkrivanjem, neki oblici malignih oboljenja mogu postati izlečivi. Ipak, strah od ponovne pojave maligne bolesti (u vidu lokalnog recidiva<sup>11</sup> ili udaljene metastaze) je uvek prisutan, te se pacijent kod koga je ona dijagnostikovana prati do kraja života.

## 2.2. Maligna oboljenja u svetu

Maligna oboljenja su među vodećim uzrocima smrti u svetu. Samo u 2012. godini je od njih umrlo 8,2 miliona ljudi. Među malignim oboljenjima najčešći uzročnici smrti su maligna oboljenja: pluća, jetre, digestivnog trakta, kolo-rektalnog trakta i dojke. Kod oko 30% smrtnih ishoda uzrokovanih malignim oboljenjima je primećeno da su imali 2 do 5 faktora rizika<sup>12</sup> koji su povezani sa stilom života: gojaznost, nezdrava ishrana, nedovoljna fizička aktivnost, pušenje ili konzumiranje alkohola. Upotreba duvana je najvažniji faktor rizika, javlja se u preko 20% smrti od malignih bolesti, odnosno oko 70% maligniteta pluća. U odnosu na svetsku populaciju, više od 60% novoregistrovanih pacijenata obolelih od malignih bolesti su iz u Afrike, Azije i Centralne i Južne Amerike. Smrtnost u tim regionima doseže čak 70% od smrtnosti od malignih bolesti u svetu. Očekuje se da će u naredne dve decenije broj obolelih od malignih bolesti porasti sa 14 miliona (koliko je bio u 2012. godini) na 22 miliona [16].

### 2.2.1. Međunarodni standardi u onkologiji

Višedecenijska bitka sa malignom bolešću učinila je da se svi koji učestvuju u njoj ujedine i da se su u onkologiji postave standardi koji će olakšati kvantifikaciju rezultata lečenja. Stoga su postavljeni standardi u proceni:

- opšteg stanja pacijenta,
- proceni stepena oboljenja,
- terapijskog odgovora,
- podnošljivosti terapije (toksičnosti<sup>13</sup>)

#### Standard u proceni opšteg stanja onkološkog pacijenta

Standard u proceni opšteg stanja onkološkog pacijenta su definisani još 1982. godine kao *ECOG<sup>14</sup> Performance Status* [23] i prikazani su u tabeli 1.

---

<sup>11</sup> Lokalni recidiv je ponovna pojava iste patohistološke vrste maligniteta na istom mestu.

<sup>12</sup> Faktori rizika su činioci koji mogu da utiču na pojavu bolesti

<sup>13</sup> Podnošljivost se zove toksičnost kada se daju citotoksični hemioterapijski lekovi

<sup>14</sup> ECOG - Eastern Cooperative Oncology group ([http://www.ecog.org/general/contact\\_info.html](http://www.ecog.org/general/contact_info.html))

Gradus	Opšte stanja pacijenta
0	Potpuno aktivan i pokretan
1	Sposoban za lakši rad
2	U krevetu manje od 50% vremena
3	U krevetu više od 50% vremena
4	Potpuno nepokretan
5	Umirući pacijent

Tabela 1: *Perfomans status* po ECOG skali

## Standard u proceni maligne bolesti

Standard u proceni maligne bolesti i stepena njene zahvaćenosti se oslanja na TNM klasifikaciju (ili AJCC sistem stadijuma)<sup>15</sup> [24] gde:

T – opisuje veličinu malignog tumora,

N – opisuje zahvaćenost lokalnih limfnih čvorova malignom bolešću,

M – opisuje prisustvo udaljenih metastaza tj. metastaza na drugim organima.

TNM klasifikacija opisuje stepen širenja maligne bolesti u telu pacijenta. Inicijalni TNM pomaže u planiranju odgovarajuće terapije, prognozi ishoda lečenja i omogućava lekarima i istraživačima da razmenjuju informacije o pacijentima, dajući im zajedničku terminologiju potrebnu za upoređivanje rezultata. Svaka lokalizacija maligne bolesti ima svoju TNM klasifikaciju.

## Standard u proceni terapijskog odgovora

Jedno od najvažnijih pitanja je kakav je uspeh lečenja tj. kakav je odgovor malignog tumora na terapiju. I tu su definisani standardi, ali samo za *solidne tumore*<sup>16</sup> tzv. RECIST kriterijumi [25]. Svaka merljiva maligna promena se poredi u odnosu na prethodno stanje i na osnovu toga se prema određenim kriterijumima vrši procena za tu promenu<sup>17</sup>. Ako se promena ne može izmeriti, onda se ona tretira kao evaluabilna tj. kao promena čiju procenu vrši lekar. Sve maligne promene se sumiraju i terapijski odgovor se svrstava u jednu od kategorija:

- NED - bez znakova bolesti (engl. *No Evidence Disease*) podrazumeva da nema ni lokalnih ni udaljenih znakova bolesti.
- CR - kompletna remisija (engl. *Complete Remission*) podrazumeva potpuno povlačenje svih tumorskih promena.

<sup>15</sup> TNM Klasifikacija je kreirana od strane American Joint Committee on Cancer (AJCC) i International Union Against Cancer (UICC).

<sup>16</sup> Solidni tumori mogu biti benigni ili maligni i ima ih više vrsta. Primeri solidnih tumora su sarkomi, karcinomi, i limfomi, dok se leukemija ne smatra solidnim tumorom.

<sup>17</sup> Važeći RECIST kriterijumi se oslanjaju na maksimalni dijametar maligne promene. RECIST kriterijumi koji su važili tokom 90-tih su se oslanjali na površinu maligne promene. Ako je u istoj regiji bilo više malignih promena onda se pratila svaka ponaosob.

- PR - parcijalna remisija (engl. *Partial Remission*) podrazumeva smanjenje za najmanje 30% od osnovnog zbira svih najdužih dijametara tumorske promene.
- SD – stabilizacija bolesti (engl. *Stable Disease*) podrazumeva da nisu ispunjeni uslovi za parcijalnu remisiju i progresiju bolesti.
- PD - progresija bolesti (engl. *Progression Disease*) podrazumeva povećanje za najmanje 20% zbira svih najdužih dijametara tumorskih promena ili pojava nove tumorske promene.

I ovaj standard pomaže u daljem planiranju odgovarajuće terapije, pojašnjava prognozu ishoda lečenja i omogućava lekarima i istraživačima da razmenjuju informacije o pacijentima, dajući im zajedničku terminologiju za ocenu i za upoređivanje rezultata lečenja.

### **Standard u proceni podnošljivost (toksičnosti)**

Podnošljivost je od velike važnosti za svaku terapiju. Da bi terapija mogla na adekvatan način da se prati, EORTC<sup>18</sup> je definisao kriterijumi za praćenje najčešćih parametara toksičnosti [36]. Ova standardizacija je važna jer usmerava istraživače, smanjuje njihovu pristrasnost i rešava problem unificiranja laboratorijskih rezultata<sup>19</sup>. Svi parametri koji mere toksičnost su grupisani u 24 različite kategorije i svaki od njih je graduiran od 0-4.

## **2.3. Melanom**

Tokom poslednjih decenija, rak kože je u stalnom porastu u svetu. Svake godine između 2 i 3 miliona ljudi oboli, a 66,000 ljudi umre od malignih oboljenja kože. Uzroci se vide u smanjenju ozonskog omotača čime atmosfera gubi funkciju zaštitnog filtera, te kroz nju prođe više sunčanog UV zračenja. Postoji procena da smanjenje ozonskog omotača za 10% može prouzrokovati dodatnih 300,000 slučajeva maligniteta kože. Veći rizik od dobijanja raka kože je kod osoba sa svetlijim tenom, kosom i očima; koje imaju pege ili osetljivu kožu koja brzo crveni na suncu; ali i kod onih osoba koje imaju genetske predispozicije [18] [19].

Rak kože se deli na melanomski i ne-melanomski. Dok je ne-melanomski rak kože retko smrtonosan i hirurški izlečiv, melanomski spada u manje zastupljen, ali izuzetno zloćudan malignitet, koji zahvata melanocyte, ćelije vezivnog tkiva koje se nalaze u epidermalnom tkivu kože. Svake godine 132,000 ljudi oboli od ove vrste maligniteta. Faktori rizika za dobijanje melanoma su:

---

<sup>18</sup> EORTC - (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) je najveća i najznačajnija organizacija čiji je cilj razvoj, koordinacija i podsticanje translacionih i kliničkih istraživanja u Evropi da bi se unapredilo lečenje pacijenata obolelih od malignih bolesti. Spori pomaci u lečenju malignih bolesti su naterali da se njoj pristupi multidisciplinarno i multinacionalno. IORS je dugo godina bio član ove organizacije.

<sup>19</sup> Poznato je da različite laboratorije imaju različite normalne vrednosti za iste parametre.

- Veliki broj mladeža kod svetle kože (najjači faktor rizika).
- Svetla koža, plave oči i crvena kosa.
- Visoka i neprekidna izloženost UV zracima (značajan faktor rizika).
- Opekotine od sunca posebno u ranom uzrastu.
- Kumulativno izlaganje suncu. Rizik od dobijanja melanoma je veći kod ljudi koji su prethodno imali ne-melanomski rak kože ili solarnu keratozu<sup>20</sup> ili kombinovano (što je prouzrokovano kumulativnim izlaganjem UV zracima) [20]

Najveća učestalost melanoma je u Australiji gde je godišnja stopa po 10 puta (za muškarce) i 20 puta (za žene) veća od stope u Evropi [18]. Procena je da će smanjenjem ozonskog omotača za 10% uvećati broj obolelih od melanoma za 4,500. Studija rađena na oko 60,000 pacijenata govori da petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje<sup>21</sup> zavisi stadijuma bolesti (opisanog u poglavlju 0) i da se ono kreće od [21]:

- 15-97% za petogodišnje preživljavanje
- 10-95% za desetogodišnje preživljavanje

U zavisnosti od stadijuma bolesti i ostalih faktora, melanom se leči: hirurški, imunoterapijom, ciljanom terapijom, hemioterapijom, radioterapijom ili kombinacijom navedenih terapija.

### 2.3.1. Međunarodni standardi za melanom

#### Standard za debljinu tumora (*Breslow*)<sup>22</sup>

*Breslow* je prognostički faktor<sup>23</sup> koji opisuje koliko je maligni tumor zašao duboko u kožu. Originalno ima 5 kategorija opisanih u tabeli 2 [26].

<b><i>Breslow</i> kategorija</b>	<b>Debljina tumora</b>
I	≤ 0.75 mm
II	0,76-1.50 mm
III	1,51-2,25mm
IV	2,26-3,00 mm
V	> 3,0 mm

Tabela 2. Klasifikacija debljine melanoma kože po *Breslow*-u.

<sup>20</sup> Solarna keratoza je najčešće stanje kože nastalo usled oštećenja od sunca tokom mnogo godina.

<sup>21</sup> Stopa preživljavanja koja ukazuje na broj ljudi koji živi duže od 5 odnosno 10 godina.

<sup>22</sup> Naučna javnost se spori da li da se i dalje koristi *Breslow* klasifikacija ili da se kompletno pređe na AICC klasifikaciju (opisanu dalje u tekstu) Autor ovog rada se oslonio na iskustva kolega lekara koji su sugerisali da se koriste obe klasifikacije.

<sup>23</sup> Prognostički faktor je stanje ili karakteristika pacijenta koji se može koristiti za procenu mogućnosti oporavka od bolesti ili šanse za njeno vraćanje.

## Standard za debljinu tumora (*Clark*)

*Clark* kategorije se koriste zajedno sa *Breslow* kategorijama i opisuju anatomske zahvaćenosti melanoma u koži. On ima prognostički značajnu vrednost kod pacijenta sa tankim melanomom (gde je *Breslow* dubine <1 mm). *Clark* kategorije su prikazane u tabeli 3 [28].

<i>Clark</i> kategorija	Dubina prodora maligniteta
I	Ograničen na epidermis.
II	Zahvaćen papilarni dermis.
III	Nalazi se u papilarnom dermis-u, ali ne i u retikularnom.
IV	Zahvaćen retikularni dermis.
V	Zahvaćeno subkutano tkivo.

Tabela 3. Klasifikacija dubine prodora maligniteta po *Clark*-u.

## TNM klasifikacija za melanom

Kao što je već pomenuto, svaka lokalizacija maligne bolesti ima svoju TNM klasifikaciju koja meri stepen uznapredovalosti bolesti na toj lokalizaciji. TNM klasifikacija za melanom je prikazana u tabeli 4 [26].

Pored TNM-a za svakog pacijenta se određuje i stadijum bolesti (engl. *staging*) kao mera težine bolesti. Pre bilo kakve intervencije, u momentu kliničkog pregleda lekar ne zna prirodu tumora, niti ćelija koje ga grade. Tada on uz pomoć dijagnostičkih metoda (skenera, magnetne rezonance, rentgenskog snimka, laboratorijskih rezultata, itd.) određuje klinički stadijum. Nakon biopsije ili hirurške intervencije materijal se šalje na patohistološki analizu na kojoj se određuje patološki stadijum. Oba stadijuma su od izuzetne važnosti za planiranje dalje terapije i toka lečenja. Način njihovog određivanja je prikazan u tabeli 5.

<b>T Klasifikacija (Stadijum I i II)</b>		
<b>Vrednost</b>	<b>Veličina tumora</b>	<b>Ranica, čir</b>
T1	≤ 1,0 mm	a: bez ranice b: sa ranicom ili <i>Clark</i> IV ili V
T2	1,01-2,00 mm	a: bez ranice b: sa ranicom
T3	2,01-4,0 mm	a: bez ranice b: sa ranicom
T4	> 4,0 mm	a: bez ranice b: sa ranicom
<b>N Klasifikacija (Stadijum III)</b>		
<b>Vrednost</b>	<b>Broj limfnih čvorova koji su zahvaćeni bolešću</b>	<b>Prisustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima<sup>24</sup></b>
N1	Jedan limfni čvor	a: mikrometastaza <sup>25</sup> b: makrometastaza <sup>26</sup>
N2	2-3 limfna čvor ili regionalne kožne/in-transit metastaze <sup>27</sup>	a: mikrometastaza b: makrometastaza c: in-transit metastaze bez metastatskih limfnih čvorova
N3	4 limfna čvora ili 1 limfni čvor, ali sa regionalnim kožnim/in-transit metastazama	
<b>M Klasifikacija (Stadijum IV)</b>		
<b>Vrednost</b>	<b>Mesto udaljenih metastaza<sup>28</sup></b>	<b>Vrednost LDH<sup>29</sup></b>
M1	Udaljene kožne ili potkožne metastaze; ili metastatski limfni	Normalan LDH
M2	Metastaze u plućima	Normalan LDH
M3	Ostale udaljene metastaze	Normalan LDH
	Jedna udaljena metastaza	Povišen LDH

Tabela 4. TNM Klasifikacija kod melanoma

<sup>24</sup> Regionalni limfni čvorovi su limfni čvorovi koji su najbliži lokalizaciji tumora.

<sup>25</sup> Mikrometastaze su u limfnim čvorovima, promera do 2 mm i dijagnostikuju se posle *sentinel* biopsije ili *elektivne disekcije*. *Sentinel* biopsija je biopsija *sentinel* limfnog čvora. *Sentinel* limfni čvor je prvi drenažni limfni čvor na putu limfne drenaže od mesta malignog tumora. *Elektivna disekcija* je hiruška procedura koja otklanja sve regionalne limfne čvorove.

<sup>26</sup> Makrometastaze su metastaze u limfnim čvorovima koje se klinički mogu otkriti i koji su potvrđene patohistološkim analizama posle terapijskih disekcija (otklanjanja).

<sup>27</sup> Kožne/in-transit metastaze su vrsta metastaza u kojima se rak kože širi limfnim putem i počinje da raste više od 2 centimetara daleko od primarnog tumora, ali pre najbližeg limfnog čvora

<sup>28</sup> Udaljene metastaze su metastaze na udaljenim organima.

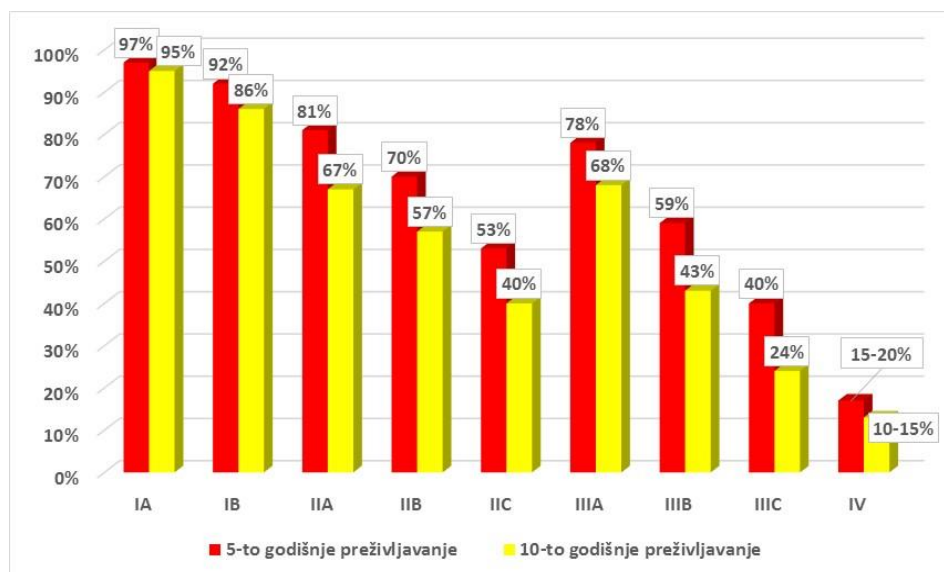
<sup>29</sup> LDH laktat dehidrogenaza je enzim koji postoji u svim ćelijama, a uključen je u procese sagorevanja glukoze. Limfomi takođe imaju povišen nivo ovog enzima.

	Klinički stadijumi			Patološki stadijumi		
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
IIB	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
IIC	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Bilo koji T	N1	M0			
		N2				
		N3				
IIIA				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				Any T	N3	M0
IV	Bilo koji T	Bilo koji N	Bilo koji M1	Bilo koji T	Bilo koji N	Bilo koji M1

Tabela 5. Određivanje stadijuma bolesti kod melanoma

### 2.3.2. Preživljavanje obolelih od melanoma

U ranoj fazi, melanom se može izlečiti adekvatnom hirurškom intervencijom. Međutim, kada jednom metastazira, melanom je uvek smrtonosan. Slika 4 pokazuje petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje pacijenata obolelih od melanoma [29]. Jasno se vidi da za razliku od ranih stadijuma koji imaju dobru prognozu (veću do 90%), kasni stadijumi su sa jako lošom prognozom (manjom od 20%).



Slika 4: Petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje pacijenata obolelih od melanoma

## 2.4. Maligna oboljenja u Srbiji

Poznata je činjenica da pored kardiovaskularnih oboljenja, maligni tumori predstavljaju najčešći uzrok obolevanja i umiranja u Srbiji. Prema poslednjim dostupnim podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” i njihovog Registra za rak Centralne Srbije<sup>30</sup> od malignih bolesti je u 2011. godini obolelo 26,709 osoba, a umrlo 14,924 osoba [39]. Podaci iste ustanove govore da je (posmatrano u odnosu na ukupan broj umrlih) u centralnoj Srbiji od malignih bolesti umrlo 16.6% stanovnika u 1988. godini, 17.5%, u 1998. godini, a 20% u 2008. godini. Trend se nastavio i u 2012. godini, u kojoj je umrlo 20.8% stanovnika. Slika 5 pokazuje stopu smrtnosti od malignih tumora u Srbiji koja je merena na 100,000 stanovnika [17].

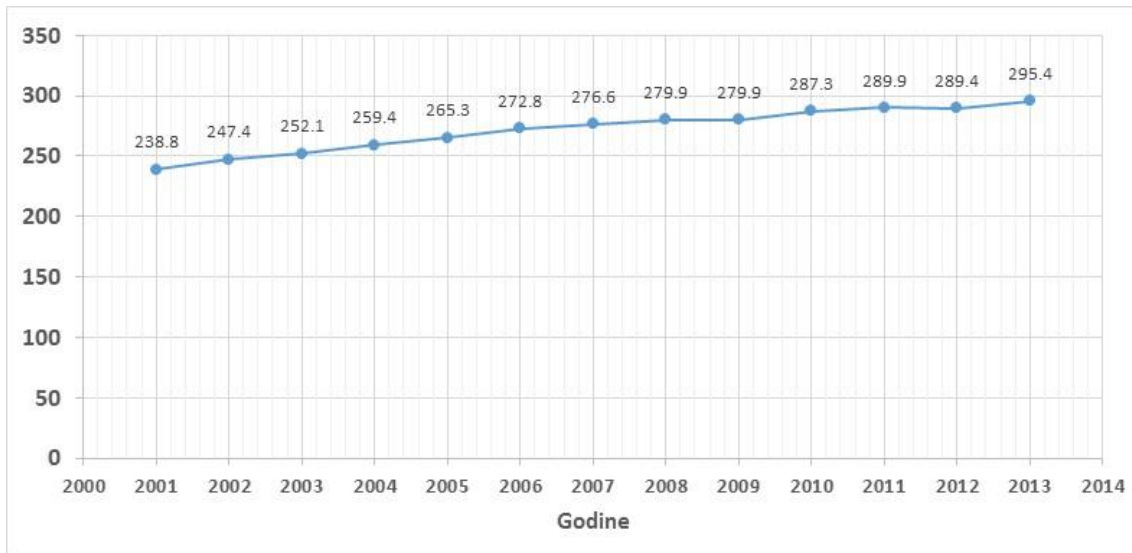
Najzastupljenija maligna oboljenja u Centralnoj Srbiji u 2011. godini su:

- kod muškaraca, oboljenja:
  - pluća (25,8%),
  - kolon/rektum (10,7%) i
  - prostata (7,9%)

<sup>30</sup> Registar za rak Centralne Srbije predstavlja najznačajniji izvor podataka o obolevanju i umiranju od malignih bolesti u našoj zemlji. Osnovan je 1970. godine na osnovu Plana statističkih istraživanja od interesa za Republiku (Sl. glasnik SRS br. 32/69). U cilju primene jedinstvene metodologije u vođenju Registra u svim teritorijalnim jedinicama bivše Jugoslavije, 1986. godine doneti su Uputstvo o načinu i postupku prijavljivanja lica obolelih od malignih neoplazmi (Sl. list SFRJ, br. 3/86) i Pravilnik o obrascu Registra i načinu njegovog vođenja, obrascu prijave i postupku prijavljivanja i odjavljivanja određenih bolesti (Sl. glasnik SRS, br. 42/86).



- kod žena:
  - dojka (25,0%),
  - kolon/rektum (10,6%),
  - grlića materice (7,9%) i
  - pluća (7,9%) [39].



Slika 5: Stopa smrtnosti od malignih tumora u Srbiji (merena na 100,000 stanovnika)

### 2.4.1. Melanom u Srbiji

Prema poslednjim dostupnim podacima Registra za rak Centralne Srbije iz 2009. godine [40] i Registra za rak Centralne Srbije iz 2011. godine [39] postoji porast broja obolelih od melanoma sa 453 na 530 na godišnjem nivou. Drugi izvor [30] govori da je 2002. godine registrovano 316 obolelih, a 2007. godine 410. Sve ovo ukazuje da je broj obolelih od melanoma u Srbiji u stalnom u porastu. Prema jednom izvoru [30], stopa godišnjeg porasta obolelih od melanoma u Srbiji iznosi oko 6 %, što znači da će se za 10 godina broj obolelih skoro udvostručiti. Ohrabrujući je podatak [40] da se broj umrlih smanjio sa 183 na 169. To govori da napori lekara da se izbore sa ovom bolešću daju rezultate.

Melanom je bolest koja u Srbiji nije masovna, te kao takva nije od velikog značaja za državne institucije koje gledaju da stave pod kontrolu masovnije bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, maligniteti dojke, grlića materice ili kolona. Ali, melanom je smrtonosna bolest koja može da bude izlečiva, ako se otkrije i leči na vreme. Osim toga, ciljana terapija, koja počinje da daje rezultate u svetu [51], je sve prisutnija i u Srbiji. Stoga, postoji potreba da se definiše doktrina lečenja melanoma u Srbiji.

### **3. Naučnoistraživački rad u onkologiji**

---

Zbog složenosti prirode, mehanizama i veza maligniteta sa brojnim faktorima različite prirode, još uvek nije pronađen model apsolutne prevencije ili potpunog izlečenja maligniteta, pogotovu za bolesti u odmaklim fazama. Ove činjenice usmeravaju celokupnu ljudsku zajednicu na ulaganje napora ka organizovanju naučnoistraživačkog rada, sa nadom da će rezultati budućih istraživanja doprineti otkrivanju još boljih mera prevencije oboljenja, efikasnijih modaliteta lečenja ili bar podizanju kvaliteta života obolelih. Zbog toga se svakodnevno iniciraju brojna istraživanja u onkologiji. U medicini, postoji više podela naučnih istraživanja i neke od njih su [31]:

- Prema svrsi (tj. prema cilju ili nameni):
  - Osnovna istraživanja (pretklinička istraživanja) koja doprinose razvoju novih terapija i time povećanju znanja.
  - Primenjena istraživanja (klinička istraživanja) koja ocenjuju efikasnosti i bezbednosti novih tretmana.
- Prema subjektima na kojima se vrši:
  - In vitro – kada je na kulturi i ćelijama.
  - In vivo - na životinjama.
  - Klinička istraživanja – na ljudima.
- Prema akciji:
  - Opservaciona (neintervencijska) – kada istraživač ni na koji način ne utiče na tok događaja koji istražuje (na primer: istraživanja putem ankete, epidemiološka istraživanja).
  - Eksperimentalna (intervencijska) – kada istraživač planski utiče na tok događaja studije i ispituje efekte tog uticaja.
- Prema izvoru sredstava:
  - Komercijalna - gde je naručilac farmaceutska industrija.
  - Akademska – gde nema naručioca i istraživanje se rade isključivo u naučne svrhe. Ova istraživanja mogu, ali ne moraju, biti finansirane od strane Ministarstva za nauku.

#### **3.1. Kliničko istraživanje (klinička studija)**

Kliničko istraživanje (klinička studija) je bilo koje istraživanje na ljudima (ispitanicima) čiji je cilj da:

- otkrije ili potvrdi kliničke, farmakološke efekte jednog ili više ispitivanih proizvoda,
- i/ili utvrdi bilo koje neželjene reakcije na ispitivani proizvod,
- i/ili da ispita resorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje jednog ili više ispitivanih proizvoda,

da bi se utvrdila njihova efikasnost i/ili podnošljivost. Svako kliničko istraživanje mora biti u skladu sa: zakonskim propisima koji regulišu oblast kliničkih istraživanja, standardima Dobre kliničke prakse (GCP-engl. *Good Clinical Practice*)[33] za ispitivanje medicinskih proizvoda na ljudima i etičkim principima sadržanim u Helsinškoj deklaraciji<sup>31</sup> [32].

Kliničke studije se mogu podeliti na:

- prospektivne kada se podaci o događajima koji se istražuju prikupljaju nakon početka studije i
- retrospektivne kada se podaci o događajima koji se istražuju prikupljaju pre početka studije.

Eksperimentalne studije su uvek prospektivne, dok opservacione mogu biti i prospektivne i retrospektivne.

Takođe, postoji i podela kliničkih studija na:

- Longitudinalne – studije koje kroz vreme ispituju događaje (najčešće su to neke promene tj. efekti lečenja pacijenata), što praktično znači da se prikupljanje podatka vrši više puta u različitim vremenskim intervalima.
- Studije preseka (engl. *cross-sectional study*) – studije koje prikupljanje podatka se vrši samo jednom u toku studije.

### 3.1.1. Opservacione studije

Opservacione studije ispituju uticaj nekog faktora na ishod i dele se na: studije parova (engl. *case-control study*), panel studije (engl. *cohort study*) i studije preseka (engl. *cross-sectional study*).

**Studije parova (engl. *case-control study*)** su retrospektivne i imaju dve grupe: eksperimentalnu grupu (*Case*) koja predstavlja grupu pacijenata sa nekim ishodom (bolest ili stanje od interesa) i kontrolnu grupu (*Control*) koja predstavlja grupu pacijenata bez tog ishoda. U ovim studijama se upoređuje izloženost pacijenata jednim ili više faktora iz prošlosti. Identifikuju se faktori koji mogu da utiču na zdravstveno stanje tako što se porede pacijenti koji imaju ishod (*Case* pacijenti) sa sličnim pacijentima koji ga

---

<sup>31</sup> Helsinška deklaracija (DoH) je izjava o etičkim principima koja se odnose na biomedicinska istraživanja koja uključuju ljudske subjekte, kao i istraživanja na humanom materijalu i podacima iz medicinske dokumentacije kada se identitet ispitanika može utvrditi.

nemaju (*Control* pacijenti). Studija parova imaju svoje prednosti jer su jednostavne, imaju brzu realizaciju, imaju male troškove, omogućavaju kontrolu obima uzorka i imaju mogućnost ispitivanja uticaja velikog broja faktora. Najveći nedostaci ovih studija su nemogućnost kontrole raspodele subjekata po grupama i podložnost pristrasnosti, te se njihovi zaključci mogu dovesti u sumnju, kao i uopštavanje zaključaka.

**Panel studije (engl. *cohort study*)** su najčešće prospektivne (longitudinalne) i vrše identifikaciju i praćenje grupe pacijenata sa osobinama (faktorima) od interesa. Praćenje se odvija bez ikakve intervencije nad pacijentima i traje do događaja od interesa. Ovakve studije se mogu baviti analizom velikog broja faktora rizika i koristiti korelacije za određivanje apsolutnih rizika. One često prate životne istorije čitavih segmenata stanovništva. Nedostaci panel studija su: često traju dugo, te postoji rizik od „gubitka“ pacijenata; često su skupe; postoji mogućnost promene faktora/ishoda u toku studije; podložne su pristrasnosti, te se mogu njihovi zaključci dovesti u sumnju, kao i uopštavanje zaključaka. Prednosti ovih studija su to što postoji hronologija praćenja, postoji direktno merenje rizika, može se ispitivati više mogućih ishoda i postoji kontrolisano prikupljanje podataka.

**Studije preseka (engl. *cross-sectional study*)** sve informacije se prikupljaju jednom opservacijom (merenjem, ispitivanjem, procenom itd.) i time se ispituje samo prisustvo ishoda. Najčešće su deskriptivne i koriste ankete. Ove studije nemaju pristrasnosti kao kod studija parova, niti „gubitak“ pacijenata kao kod panel studija. One mogu dati samo nagoveštaj asocijacije uzroka i posledice. Prednosti studija preseka su: brza realizacija; relativno su jeftine; može da se ispituje puno faktora, kontroliše obim uzorka i pristrasnost. Nedostaci su: senzitivnost na uticaj neidentifikovanih faktora, ispituju samo nagoveštaj veze faktor-ishod bez zaključaka o uzročno-posledičnoj vezi.

Epidemiološke studije su često opservacione jer ukazuju na epidemiološku sliku nekog oboljenja u široj populaciji. One su dobra polazna osnova za donošenje odluka na populacionom nivou (opisanom u poglavlju 1.1).

### 3.1.2. Eksperimentalne studije (engl. *clinical trials*)

Eksperimentalne studije (engl. *clinical trials*)<sup>32</sup> su kliničke studije koje su pažljivo planirani eksperimenti nad ljudskim subjektima, dizajnirani da provere efikasnost i/ili podnošljivost jednog ili više vrsta tretmana ili terapijskih procedura. Eksperimentalne studije često uključuju pacijente čije je zdravstveno stanje takvo da im uključivanje u studiju omogućava najveću korist. U ranim fazama ispitivanja, učesnici mogu biti zdravi dobrovoljci koji dobiju finansijsku podršku za svoje učešće. Učesnici-ispitanici potpisuju

---

<sup>32</sup> Iako su prve eksperimentalne studije rađene pre nove ere o čemu postoje zapisi („Danijelova knjiga“-1000. pne – 100. ne) oni su tek 1950. god. prvi put metodološki uvedeni u medicinsku praksu. Cilj ove studije je bio poređenja efekta lečenja streptomycinom kod tuberkuloze. (Dostupno na: [http://www.jameslindlibrary.org/illustrating/records/para-aminosalicylic-acid-treatment-in-pulmonary-tuberculosis/key\\_passages](http://www.jameslindlibrary.org/illustrating/records/para-aminosalicylic-acid-treatment-in-pulmonary-tuberculosis/key_passages) )

informisani pristanak<sup>33</sup> za učešće u eksperimentalnoj studiji. Eksperimentalnim studijama se može vršiti [31]:

- ✓ Procena bezbednosti i efikasnosti primene novog leka (ili procedure) kod određenog tipa oboljenja.
- ✓ Procena bezbednosti i efikasnosti drugačijih doza lekova.
- ✓ Procena bezbednosti i efikasnosti već postojećeg leka (ili procedure) za novu indikaciju.
- ✓ Procena da li je novi lek (ili procedura) efikasniji od standardnog leka (ili procedure).
- ✓ Poređenje efikasnosti dva ili više postojećih lekova (ili procedure).

Faze eksperimentalnih studija su:

- Faza I: Prva upotreba na zdravim ljudima kojom se ispituje sigurnost primene leka (procedure) i farmakokinetika.
- Faza II: Prva upotreba na pacijentima kojom se ispituje efikasnost, doza, farmakokinetika, ali i sigurnost primene.
- Faza III: Ispitivanje efikasnost i neželjenih reakcija na lek.
- Faza IV: Post-marketinški nadzor kojom se lek prati u realnom kliničkom okruženju.

Osnovni cilj eksperimentalnih studija je obezbeđivanje dokaza o postojanju uzročno-posledične veze između terapije i efekta lečenja. Postoje brojni dizajni kliničkih trajala, ali svaki od njih ima za cilj da vrši kontrolu faktora koji doprinose varijabilnosti i pristrasnosti u dodeli tretmana, proceni ishoda lečenja i analizi podataka. Klinički trajal se dizajnira tako da se minimizira varijabilitet i pristrasnost, da strogo prati i procenjuje poštovanje procedura rada i da omogući testiranje postavljene naučne hipoteze. Najzastupljeniji su komparativni trajali koji podrazumevaju da trajal ima bar dve grupe pacijenata i da se te grupe razlikuju samo i jedino po primljenom tretmanu. Poređenje rezultata se tada može povezati sa efektima terapija. Da bi se sprečila pristrasnost i varijabilitet sprovode se neke procedure kao što su:

- Slučajni izbor (engl. *randomization*) - proces dodeljivanja 2 ili više eksperimentalnih tretmana na statistički slučajan način.
- Maskiranje (engl. *blinding*) - skrivanje rezultata randomizacije kojim se postiže da dodeljeni tretman ostaje nepoznat za pacijenta i/ili istraživača i/ili statističara.

Smatra se da je „zlatni standard kliničkih istraživanja” studija kod koje su pacijenti uključivani slučajnim izborom i koja je duplo slepa (engl. *double blind*). Svi detalji o eksperimentalnoj studiji (kao što su dizajn, ciljevi, dinamika merenja, statistička

---

<sup>33</sup> Informisani pristanak je dokument kojim se ispitanik pismeno informiše o leku (ili proceduri), mogućim neželjenim efektima leka (ili procedure), mogućim efektima, a nekada i o prognozama, itd.

metodologija itd.) se definišu pre početka studije u dokumentu pod nazivom *Protokol kliničkog istraživanja*. On predstavlja uputstvo za sprovođenje studije i obezbeđuje:

- kontrolu sprovođenja studije (u skladu sa zakonskom regulativom),
- jedinstvenost sprovođenja studije (naročito kod multicentričnih studija) i
- istorodnost i objedinjenost prikupljenih podataka.

Plansko sprovođenje eksperimentalnih studija uz mehanizme smanjivanja pristrasnosti i varijabiliteta čini da ova vrsta kliničkih studija ima najveći značaj u kliničkim istraživanjima. Puno je podela eksperimentalnih studija. Najčešće su:

- Prema svrsi: preventijske studije (engl. *Prevention trials*), skrining studije (engl. *Screening trials*), dijagnostički studije (engl. *Diagnostic trials*), tretmansi studije (engl. *Treatment trials*) ili studije pomoći i nege (engl. *Quality of life trials; supportive care trials*).
- Prema dizajnu: paralelne grupe (engl. *Parallel-group trials*), unakrsne studije (engl. *Crossover trials*), "Podeljeno telo" / "Podeljen segment" (engl. *Split-Body trials / Split-Plot trials*), klaster studije (engl. *Cluster trials*) ili faktorijske studije (engl. *Factorial trials*).
- Prema ishodu od interesa: „objašnjavajuće” studije (engl. *Explanatory trials*) ili pragmatične studije (engl. *Pragmatic trials*).
- Prema hipotezama: studije superiornosti (engl. *Superiority trials*), studije neinferiornosti (engl. *Noninferiority trials*) ili studije ekvivalentnosti (engl. *Equivalence trials*) [37]

Klinički trajali se mogu realizovati unutar jednog ili unutar više centara (zdravstvenih ustanova). U slučaju da je u realizaciju uključeno više centara, tada se to zovu multicentrični trajali. Onkološki trajali su često multicentrični jer su pomoci u onkološkim istraživanjima mali i spori, te kao takvi traže velike uzorke i dugo praćenje.

### 3.1.3. Ostale vrste studija

Meta analize su vrsta kliničkih studija koje kombinuje rezultate studija koje imaju iste ili slične naučne hipoteze. Njima se obezbeđuje više dostupnih informacija i potpunija slika o određenoj hipotezi. Brojne su vrste meta analiza.

Pilot studije su studije izvodljivosti koje prethode svakom ozbiljnijem kliničkom trajalu. To su male preliminarne studije sprovedene u cilju da se procene opravdanost, efekat, vreme, cena i neželjeni događaji. Pružaju prve informacije potrebne za predviđanje odgovarajuće veličine uzorka ili poboljšanja dizajna studije pre izvođenja istraživačkog projekta širih razmera.

## 3.2. Ciljevi onkoloških istraživanja

Ciljevi onkoloških istraživanja mogu biti razni, ali se u zavisnosti od naučne hipoteza koja se proverava, mogu grupisati u nekoliko kategorija. Nekada se želi proveriti više ciljeva koji mogu biti iz različitih kategorija. Ako je istraživanje klinički trajal, tada je potrebno definisati koji su to primarni, a koji sekundarni ciljevi. Primarni cilj ima važnu ulogu pri izračunavanju veličine uzorka. Jasno i precizno definisanje ciljeva je izuzetno važno kod postavljanja metodologije i same realizacije statističke analize.

### 3.2.1 Efikasnost lečenja

**Tumorski odgovor na terapiju se oslanja na** standard koji je opisan u poglavlju 2.2.1. Za svaku maligni promenu se radi procena terapijskog odgovora. Kada promena može da se izmeri tada se ona predstavlja preko dimenzije, ali kada je promena nemerljiva tada se procena vrši opisom. Ukupan odgovor na terapiju se daje za svakog pacijenta sumirajući terapijske odgovore svih merljivih i nemerljivih promena po definisanoj metodologiji. Najčešće se ispitivani pacijenti svrstavaju i jednu od dve grupe:

- Grupa pacijenata koji su odgovorili na terapiju (engl. *responders*) – pacijenti čiji je ukupan tumorski odgovor CR i PR (opisan u poglavlju 2.2.1)
- Grupa pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju (engl. *non-responders*) pacijenti čiji je ukupan tumorski odgovor SD i PD (opisan u poglavlju 2.2.1)

U zavisnosti od cilja istraživanja, grupe se mogu i drugačije definisati.

**Preživljavanje** se i oslanja na dve činjenice:

- da tačnu dužinu života čoveka možemo da znamo samo za onog čoveka koji je umro,
- da se često u medicini koristi iskustvo i da „mrtvi uče žive“.

Preživljavanje spada u jedan od veoma važnih ciljeva istraživanja. Ukupno preživljavanje se definiše kao vreme proteklo od uključivanja pacijenta u studiju do njegove smrti, te je datum smrti jedan od izuzetno važnih parametara za svaku kliničku studiju. Taj cilj najbolje opisuje efekte lečenja. Interesantno je da postoje studije koje pokažu bolji efekat lečenja meren kroz tumorski odgovor, ali ne i kroz preživljavanje. Efekti takvog lečenja postaju predmet akademskih rasprava.

Međutim, postoje vrste malignih oboljenja čija efikasnost ne može da se meri ovim ciljem. To su oboljenja kod kojih, ako se otkriju u ranom stadijumu, primena adekvatne terapije može da dovede do izlečenja. Neka od njih su: Hočkinova bolest, karcinom štitne žlezde, pa čak i neki oblici karcinoma dojke. Tada se kaže da „pacijent nadživi lekara“. Kod istraživanja ovakvih malignih bolesti često se biraju neki drugi ciljevi koji mogu brže da daju odgovore na istraživačka pitanja.

Preživljavanje se analizira posebnom metodologijom nazvanom analiza preživljavanja (engl. *Survival analysis*) [35] Ova metodologija se oslanja na promenljivu koja je uređeni par sačinjen od vremena i događaja (engl. *Time to event variable*)<sup>34</sup>.

Postoje i **druge vremenski zavisne (engl. *Time to event*)** promenljive koje se koriste i koje se analiziraju po metodologiji analize preživljavanja. U zavisnosti od vrednosti vremena i događaja postoji više vrsta promenljivih. Najčešće su:

- DFS- preživljavanje bez znakova bolesti (engl. "*disease-free survival*"),
- ORR - objektivni tumorski odgovor (engl. „*objective response rate*“),
- TTP - vreme do progresije (engl. „*time to progression*“)
- PFS - preživljavanje bez progresije bolesti (engl. „*progression free survival*“)
- TTF - Vreme do neuspeha terapije (engl. „*time-to-treatment failure*“)

### 3.2.2 Podnošljivost lečenja

Imajući u vidu da hemioterapija ume da bude veoma toksična, podnošljivost terapije je od izuzetnog značaja za praćenje. U praćenju toksičnosti koriste se standardi opisani u poglavlju 2.2.1 ovog rada.

### 3.2.3 Kvalitet života pacijenata

Praćenje kvaliteta života je važno zbog prirode malignog oboljenja i zbog agresivne prirode terapija kojim se leči. Brojni su parametri kojima se meri kvalitet života imajući u vidu da se njime na IORS-u bave sociolozi, psiholozi, defektolozi, lekari koji se bave terapijom bola ili terapijom povraćanja. Istraživanja su najčešće bazirana na subjektivnim procenama pacijenata, a instrumenti istraživanja su ankete. Ankete mogu biti standardne ili nestandardne. Nestandardne ankete osmišljava istraživački tim. Standardne, gotove ankete se najčešće kupuju zajedno sa kompletnom metodologijom transformacije i obrade podataka.

U anketama se nekada koriste vizuelna analogna skala (VAS) i verbalna rejting skala (VRS) a sve u cilju merenja subjektivnih karakteristika ili stavova koji se ne mogu direktno kvantifikovati (na primer osećaj bola, mučnine, itd.).

Primeri standardnih anketa su:

- ✓ EORTC QLQ-C30
- ✓ EORTC QLQ-C15-PAL

---

<sup>34</sup> Analiza preživljavanja je našla primenu i u drugim disciplinama u kojima je od interesa da se prati vreme do nekog događaja. Na primer u industriji vreme do kvara mašine; u pravosuđu vreme do rešavanja sudskog spora.



- ✓ EORTC IN-PATSAT32
- ✓ SDS (Symptom Distress Scale)
- ✓ SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36)
- ✓ FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)
- ✓ ...

### 3.3. Naučnoistraživački rad na IORS-u

Delatnost IORS, kao zdravstvene, ali i naučnoistraživačke ustanove je da pored prevencije, dijagnostike, lečenja i praćenja osoba sa malignitetom, organizuje, planira i sprovodi naučnoistraživački rad. I ne samo to, kao univerzitetska baza, ona edukuje studente Medicinskog fakulteta, a kao ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, ona ima obavezu da definiše pravce lečenja malignih bolesti svih pacijenata u Srbiji.

Od samog osnivanja IORS-a, organizovani su i sprovedeni mnogobrojni naučni projekti i akademske kliničke studije čiji su ciljevi bili usmereni ka prevenciji maligniteta, efikasnijem lečenju ili kvalitetnijem životu obolelih od maligne bolesti. IORS je učesnik u mnogim multicentričnim studijama (opisanim u poglavlju 3.1.2.), sponzorisanim (međunarodnim i domaćim) kliničkim trajalima, naučnoistraživačkim projektima [38], ali je i inicijator i realizator značajnog broja akademskih studija. Oslanjajući se na sopstvene mogućnosti i kapacitete, IORS ulaže stalne napore da obezbedi uslove za kontinuirani naučnoistraživački rad, iako je često veoma teško obezbediti specifične zahteve koje klinički trajali postavljaju.

S druge strane, nove informatičko-statističke metodologije donose kvalitativno drugačije pravce i pristupe naučnim istraživanjima koja su bazirana na analizi velikog broja podataka. Posmatrano iz tog ugla, IORS poseduje značajne resurse u podacima jer:

- raspolaže velikim brojem podataka o karakteristikama malignih oboljenja (potiču od velikog broja pacijenata koji se leče na IORS-u),
- raspolaže podacima o skoro svim vrstama terapijskih pristupa u lečenju malignih bolesti (opisana u poglavlju 2.1), a koji potiču sa klinika IORS-a na kojima se sprovode terapije,
- raspolaže podacima o efikasnosti i podnošljivosti lečenja i praćenju pacijenata sa malignom bolešću (opisanim u poglavlju 0), a koja potiču iz ambulantnih i konzilijarnih pregleda.

Specifičnosti i složenosti prirode različitih tipova i lokalizacija maligniteta, otežavaju sveobuhvatnost, sistematičnost i jedinstvenost u prikupljanja podataka o svim malignitetima.

### 3.3.1 Problemi akademskih kliničkih istraživanja

Brojna prospektivna akademska klinička istraživanja koje se sprovode u IORS-u se često susreću sa problemima koji mogu značajno da naruše ukupan kvalitet istraživanja, ekstremno čak i da kompromituju njegove rezultate. Neki od tih problema su:

- **Ograničen broj pacijenata (često nedovoljan) koji su uključeni u kliničku studiju** – zbog specifičnosti oboljenja, materijalno-finansijskih nedostataka, nedostatka specifično obučenog kadra, dugog trajanja dijagnostičko-terapijskih procedura i sl., kliničke studije se često realizuju nad manjim uzoračkim grupama koje nisu u stanju da pruže dovoljno informacija za valjano odlučivanje o pitanjima značajnim za studiju.
- **Ograničen broj terapijskih procedura čiji se efekti ispituju kliničkom studijom** – većina prospektivnih akademskih kliničkih trajala predstavljaju komparativne studije kojima se ispituje razlika u efektu i podnošljivosti, najčešće 2 do 3 pristupa lečenju. Povećanje broja pristupa lečenju, otvorilo bi pitanje njihove izvodljivosti, usled značajnog povećanja obima uzoračkih grupa, trajanja studije i broja učesnika u studiji što se svodi na povećanje troškova studije.
- **Ograničeno vreme praćenja pacijenata, uslovljeno protokolima kliničkih trajala** (opisanim u poglavlju 3.1.2) – svaki klinički trajal predstavlja projekat, koji je kao svaki projekat, vremenski ograničen. Produžavanje roka, takođe otvara pitanje izvodljivosti, usled značajnog povećanja troškova istraživanja.

Retrospektivne studije imaju svojih prednosti i mogu dati odgovore na neka pitanja koja su od značaja. Međutim, one pored problema koje imaju prospektivne studije mogu imati i sledeća ograničenja:

- **Retrospektivni element i nedostatak informacija** – zbog rutinskog prikupljanja informacija o pacijentu i njegovom lečenju, retrospektivne studije često oskudevaju specifičnim podacima koje su od značaja za istraživanje, a koji ne pripadaju skupu informacija koje se rutinski prikupljaju i čuvaju u *Istoriji bolesti*.
- **Manja snaga rezultata** – rezultati svake retrospektivne studije imaju manju snagu i pouzdanost od rezultata prospektivnih studija. To počiva na činjenicama da retrospektivne studije nemaju mogućnost kontrole ili eliminacije pristrasnosti o kojoj je više reči bilo u poglavlju 3.1.2. Kod retrospektivnih studija ne mogu biti primenjene procedure randomizacije i maskiranja.

## 4. Informatika kao podrška naučnoistraživačkom radu

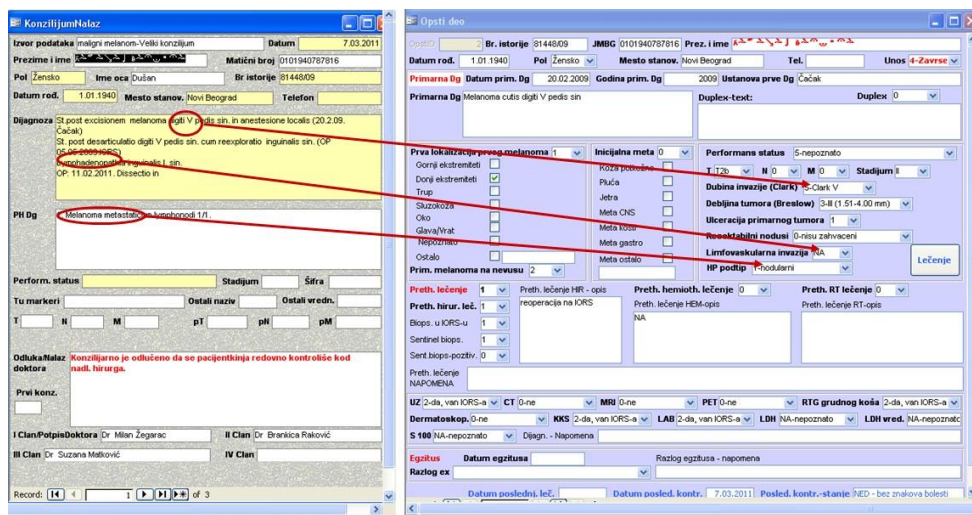
Kao što se može videti u poglavlju 1.1, osnovna uloga informacionih sistema u zdravstvu je orijentisana ka podršci u donošenju odluka koje se odnose na lečenje, upravljanje ZU i na odluke koje se odnose na javno zdravlje. Naučnoistraživački rad nije u fokusu informacionih sistema u zdravstvu. S druge strane postoji potreba da se angažuju sva znanja u cilju pobeđe malignih bolesti.

Međutim, podaci u medicini su najčešće u formi slobodnog teksta, te kao takvi ne zadovoljavaju neophodne preduslove za primenu statističkih metoda (slika 6). Statistička metodologija zahteva da podaci budu strukturirani, zapisani u preciznoj, zadatoj, šifriranoj i najčešće numeričkoj formi. Bill Inmon, koji je osnivač i predsednik kompanije Inmon Data System<sup>35</sup> je rekao: "Kada budemo premostili jaz između strukturiranih i nestrukturiranih podataka, otvoriće nam se svet novih mogućnosti!" Na tom izazovu rade metodolozi, a u međuvremenu, ovaj problem se rešava strukturiranjem medicinskih podataka (slika 7). To je mukotrpan proces koji zahteva angažovanje multidisciplinarnih timova sastavljen od iskusnih lekara-istraživača, statističara i informatičara.

The screenshot shows a web-based medical record system for the 'Institut za onkologiju i radiologiju Srbije'. The main title is 'Konzilijum za primarni tumor dojke-Veliki konzilijum'. The patient's name is partially obscured, and the date is 22.3.2013. The clinical history section contains several dates and medical terms circled in red: 'Ca mammae sin. St. post. mastectomiam rad. in. sec. Madden (10.01.2005.)', 'St. post. adj. HT cum FAC. Ro castrationem et irradiationem postop. St. post. hormono th cum Adj. No. (jul. 2005.)', 'Hyperplasia endometrii cystica. Curettage. (ultrastruc. post. adj. Arimidex (do jul. 2010.))', 'M. in hepate multiplices. St. post. HT cum weekly Taxol (XV). M. in hepate stac. Hormono th cum Aromasin in curso (5 mesec). M. in hepate in prog.', 'Ca ductale invasivum SR II, NG II - DCIS. Vel. Tu 35x30x25 mm. ER:41 fmoI, PGR: 9 fmoI', and 'SR. I.H. broj 6227/11.ER. Sc 5, PGR: sc. 6, HER2:1+'. The histological findings section also contains circled text: 'Levo pT', 'pN', 'pM', 'ER: 41 fmoI', 'PR:9 fmoI', 'HER2 1+', 'Desno pT', 'pN', 'pM', 'ER', 'PR', 'HER2'. The interface includes a table for 'Tu markeri' and a list of 'Članovi konzilijum'.

Slika 6: Nestrukturirani podaci koji su u medicinskoj dokumentaciji

<sup>35</sup> Dostupno na: <http://www.inmondatsystems.com/about.html>



Slika 7: Nestrukturirani i strukturirani medicinski podaci

Značajnu pomoć strukturiranju daju standardi opisani u poglavlju 2.2.1 i 2.3.1. Strukturirani podaci se prikupljaju u namenskim bazama podataka za potrebe naučnoistraživačkog rada koji su najčešće fokusirani na ciljeve tog rada.

Kod sponzoriranih kliničkih trajala (posebno kod trajala faze III i IV) se rade sistemi za upravljanje podacima (CDMS engl. *Clinical Data Management Sistem*) koji praktično predstavljaju namenske, strukturirane baze podataka elektronskih Test lista (CRF engl. *Case Report Forms*). Ekspanzijom interneta CDMS su sve više i veb orjentisani i time omogućavaju da:

- ✓ Istraživač direktno unosi podatke u bazu.
- ✓ Podaci odmah mogu biti pregledani od strane osobe koja upravlja podacima (engl. *Data manager*) opisanom u poglavlju 5.2.3.
- ✓ U slučaju greške osoba koja upravlja podacima može brzo reagovati i poslati istraživačima elektronsko obaveštenje.

Ono što je najvažnije veb orjentisane elektronske Test liste omogućavaju da se sve navedeno uradi brzo.

Pored navedenih, postoje i sistemi za upravljanje sa više trajala istovremeno (CTMS engl. *Clinical Trial Management System*). Oni imaju i mogućnost praćenja dinamike trajala (status, rokove, budžet i regulatorna odobrenja) što direktorima omogućava bolji uvid i lakše upravljanje.

Kada je u pitanju melanom, postoje sistemi koji daju podršku u: dijagnostikovanju melanoma (o čemu govore brojni radovi [41] [42]) ili u prevenciji od melanoma [43]. Pored toga, postoje i baze podataka (poznate i kao registri) koje su usmerene ka omogućavanju svih istraživanja melanoma [45], sistemi koji su podrška rutinskom radu [46] kao i oni koji su istovremeno podrška i rutinskom i naučnoistraživačkom radu [44].

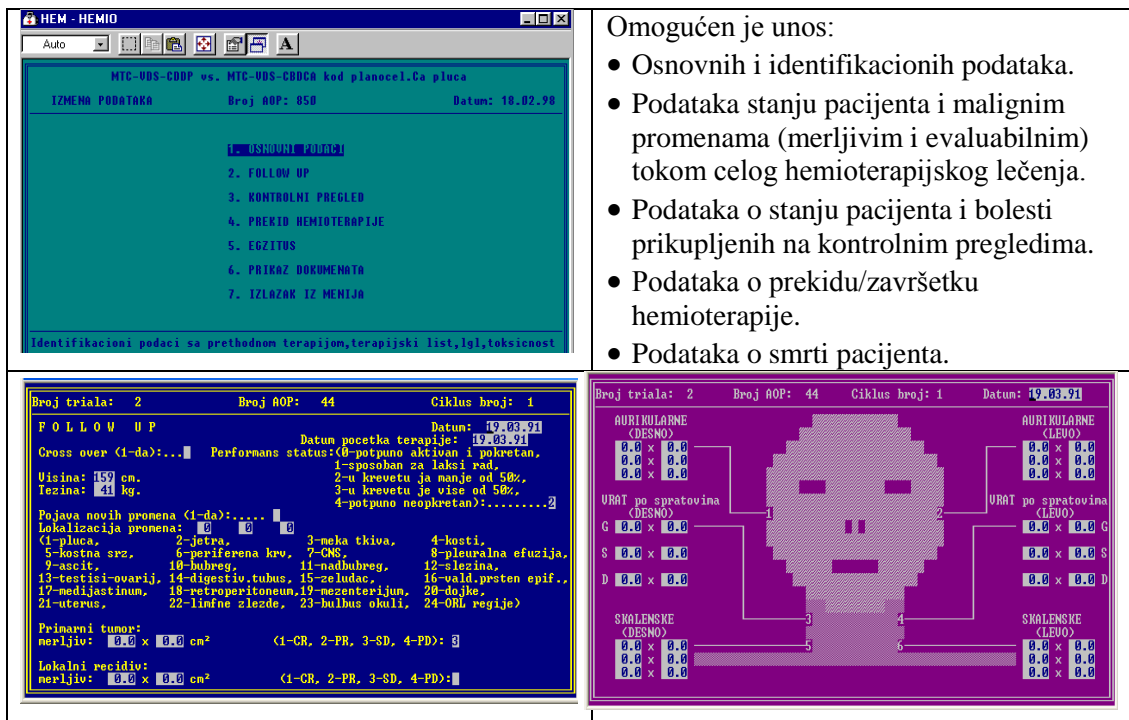
## 4.1 Neka naša iskustva

Sa željom da se omogući podrška naučnoistraživačkom radu još 1990. godine je u IORS-u razvijen programski paket HEM koji je bio specijalizovan za evidenciju i automatsku obradu podataka hemioterapijskih kliničkih trajala [47][48][49]. Paket se sastojao iz tri nezavisna dela: unos podataka, obrada podataka i kontrola unosa podataka. Osnovna ideja paketa je bila da se kroz jedan program obezbedi podrška svim akademskim hemioterapijskim kliničkim trajalima na IORS-u.

Deo paketa koji se bavio unosom podataka je omogućavao unos svih podataka značajnih za istraživanje (slika 8), a deo koji se odnosio na obradu podataka (prikazan na slici 9) je pružao uvid u efekte i podnošljivost lečenja.

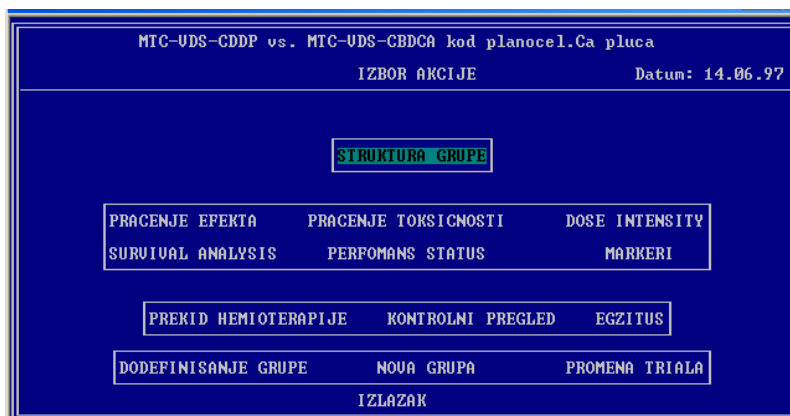
Ovaj programski paket je imao nekoliko specifičnosti:

1. Istovremeno se pratilo više kliničkih trajala.
2. Omogućavao je automatsko definisanje grupe (ili podgrupe) pacijenata čije podatke je trebalo analizirati (slika 10) na osnovu zadatih vrednosti inicijalnih parametara.
3. Omogućavao je generisanje automatskih izveštaja koji su opisivali:
  - Osnovne karakteristike ispitivane grupe (slika 11) važne za proveru homogenosti kod komparativnih trajala.
  - Efekte lečenja (slika 12) i podnošljivosti (slika 13) za ispitivane terapije koje je imala izabrana grupa i koji su se izračunavali koristeći tadašnje međunarodne standarde opisane u poglavlju 2.2.1.
  - Promenu opšteg stanja pacijenta izraženu kroz promenu *ECOG Performance Status*-a (opisanog u poglavlju 2.2.1).
  - Intenzitet doza davanih terapija (izuzetno značajan kod kliničkih trajala faze II opisanih u poglavlju 3.1.2).
  - Razloge prekida terapija.
  - Uzroke smrti pacijenata.
4. Bio je korisnički orjentisan te nije zahtevao angažovanje programera pri obradi podataka.



- Omogućen je unos:
- Osnovnih i identifikacionih podataka.
  - Podataka stanju pacijenta i malignim promenama (merljivim i evaluabilnim) tokom celog hemioterapijskog lečenja.
  - Podataka o stanju pacijenta i bolesti prikupljenih na kontrolnim pregledima.
  - Podataka o prekidu/završetku hemioterapije.
  - Podataka o smrti pacijenta.

Slika 8: Izgled ekrana dela HEM-a koji se bavi unosom podataka



Slika 9: Izgled ekrana dela HEM-a koji se bavi obradom podataka

Izuzetno važan deo HEM-a je bio kontrola unosa (slika 14). Naime, iskustvo je pokazalo da se određeni procenat pacijenata “izgubi iz praćenja” odnosno da se ne zna šta se sa pacijentom desilo u periodu između poslednjeg unosa i momenta analize podataka. Da bi došli do podataka potrebnih za istraživanje, ovaj deo paketa je omogućavao izveštaje u kojima se nalaze identifikacioni podaci o „izgubljenim“ pacijentima. Ti podaci su pomagali u komunikaciji sa Službama za vođenje matične knjige umrlih u cilju dobijanja podataka o mogućim smrtnim ishodom. Pored toga, ovaj deo paketa je davao izveštaj o

procentu uključenih pacijenata po lekarima-istraživačima koji je bio važan podatak pri pisanju naučnog rada. Naime, lekari koji su imali veći procenat uključenih pacijenata (od unapred definisanog) imali su pravo da budu uključeni kao ko-autori rada.

Slika 10: Izgled jednog od ekrana za definisanje grupa pacijenata čiji podaci se analiziraju

Slika 11: Izgled jednog od ekrana za koji opisuju grupu pacijenata čiji podaci se analiziraju

	broj	%
CR	2	1.83
PR	38	34.06
SD	45	41.28
PD	24	22.02

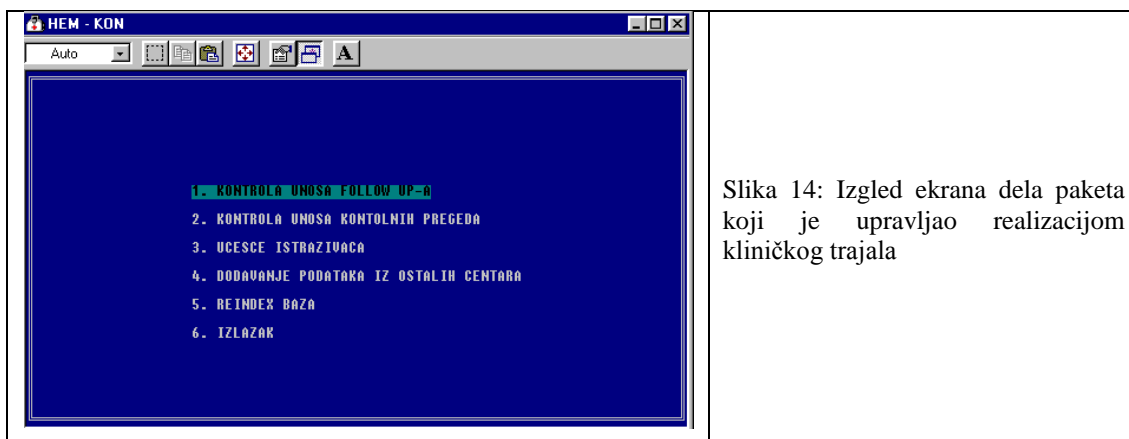
Slika 12: Izgled jednog od izveštaja za koji opisuje efekat lečenja

	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Hemoglobin	68	19	11	8	5	Klirens kreatin.	108	3	0	0	0
Leucociti	74	21	7	5	1	Hematurija	111	0	0	0	0
Granulociti	80	16	6	7	2	Pluca	108	2	1	0	0
Trombociti	84	9	4	11	3	Temperatura	109	1	1	0	0
Hemoragija	111	0	0	0	0	Utergija	111	0	0	0	0
Bilirubin	109	2	0	0	0	Kosa	111	0	0	0	0
SGOT/SGPT	102	6	1	2	0	Kosa	95	11	5	0	0
Alkalna fosfataza	105	3	2	1	0	Infekcija	104	2	4	1	0
Uena supljina	111	0	0	0	0	Srce-ritam	108	0	3	0	0
Nauzeja	33	33	44	1	0	Srce-funkcionalno	108	1	1	1	0
Dijareja	108	2	1	0	0	Srce-perikarditis	111	0	0	0	0
Proteinurija	111	0	0	0	0	Stanje svesti	111	0	0	0	0
Bunakuraja) u krvi	97	14	0	0	0	Perif.nerovni sis.	107	3	1	0	0
Kreatinin	94	17	0	0	0	Konstipacija	111	0	0	0	0
Klirens EDTA	111	0	0	0	0	Bol	111	0	0	0	0

Slika 13: Izgled jednog od izveštaja za koji opisuje podnošljivost (toksičnost) lečenja

HEM je bio u upotrebi do 2000. godine. Njime je praćeno 3963 pacijenta u 62 klinička trajala. Prednosti HEM-a su bile brojne:

- 1) Smanjenje vremena potrebnog za prikupljanje i obradu podataka.
- 2) Sprećavanje mogućih greška zbog nepotpunih ili izgubljenih podataka.
- 3) Ažurno praćenje pacijenta.
- 4) Dostupnost i preglednost podataka bilo u izvornom obliku ili u vidu izveštaja. Izvorni podaci i neki izveštaji su se mogli uvesti u bilo koji statistički paket čime se otvara mogućnost dalje statističke analize podataka.



Slika 14: Izgled ekrana dela paketa koji je upravljao realizacijom kliničkog trajala

Nedostaci HEM-a i razlozi zbog kojih HEM nije više u upotrebi.

- 1) Imajući u vidu da je razvijan u programskom jeziku Clipper, bilo je potrebno izvršiti preprogramiranje (zbog prelaska na 2000. godinu). Pored toga, došlo je do izmena standarda u evaluaciji efekata lečenja malignih bolesti i toksičnosti lečenja, zbog čega je takođe bilo potrebno izvršiti izmenu programa. Za sve to nije bilo ni sluha, niti dovoljno volje.
- 2) HEM je pratio samo pacijente koji su bili uključeni u određena klinička istraživanja. Pacijenti koji su lečeni standardnim pristupima, nisu bili praćeni njime, te nisu mogle da se sprovede epidemiološke studije koje su sve više u fokusu istraživača.
- 3) HEM je pratio pacijenta i efekte samo hemioterapijskog pristupa lečenju. Postojala je potreba da se prate i hirurški i radioterapijski pristup lečenju.
- 4) HEM je pratio pacijenta i efekte samo tokom jedne vrste terapije. Postojala je potreba da se prati sveukupno lečenje.



## 5. Rešenje za poboljšanje naučnoistraživačkog rada

---

Imajući u vidu sva prethodna iskustva, a sa željom da se pruži podrška naučnoistraživačkom radu, razvijena je baza podataka za melanom (BPM). Ova baza podataka predstavlja osnovu za prospektivno, centralizovano i sistematsko prikupljanje i kontrolu ispravnosti strukturiranih podataka nad svim pacijentima koji se na IORS-u leče od melanoma. Pri razvoju su poštovani međunarodni standardi (opisani u poglavlju 2.2.1), sa posebnim aspektom na međunarodne standarde koji se odnose na melanom (opisane u poglavlju 2.3.1). Zbog direktne povezanosti sa sistemom IS APO (opisanom u poglavlju 1.3.2), BPM raspolaže informacijama o svim standardnim pristupima lečenju melanoma, uz mogućnost evaluacije njihove efikasnosti i podnošljivosti kroz vremenski neograničeno praćenje pacijenata. Osnovna ideja BPM-a je bila da omogući da se iz postojeće elektronske dokumentacije (*Nalaz doktora specijaliste* i *Konzilijarna odluka*) izvrši konverzija podataka iz nestruktuiranog u strukturirani oblik, pogodan za statističku analizu. Oslanjajući se na IS APO i dokumenta koja se njime generišu, ova baza omogućava prikupljanje svih relevantnih podataka za klinička istraživanja.

Korišćenjem BPM-a, većina prethodnih problema je prevaziđena jer se prikupljaju podaci:

- u elektronskoj i strukturiranoj formi koja omogućava formalnu statističku analizu,
- nad svim pacijentima obolelim od melanoma koji se leče u IORS-u,
- o svim standardnim terapijskim pristupima lečenju na IORS-u,
- kroz praćenje pacijenata koje je organizovano i vremenski neograničeno,
- u hronološkom redu (prospektivno) prateći prirodan tok lečenja i kontrola pacijenata sa melanomom.

### 5.1. Razvoj BPM-a

BPM je 2012. godine razvijena od strane autora ovog rada u razvojnom okruženju MS Office Access 2003. Pored autora (koji je bio projektant, programer i analitičar), u razvoju je učestvovao tim IORS-a koji je sastavljen od lekara-istraživača koji se bave melanomom i statističara IORS-a. Razvojno okruženje je bilo uslovljeno razvojnim okruženjem postojećeg sistema IS APO (opisanog u poglavlju 1.3.2) kao osnovnog izvora podataka za BPM. Jedan od ciljeva BPM je bio da se taj izvor podataka maksimalno iskoristi i da se vreme potrebno za dodatni unos svede na minimum.

### 5.1.1. Razvoj osnovnog modela podataka

Izbor parametara (atributa) koji se prate za svakog pacijenta je rađen u saradnji sa eminentnim stručnjacima IORS-a koji leče melanom. Da bi unos podataka bio olakšan, kao i da bi se smanjila mogućnost greške pri unosu, definisane su tabele-šifarnici koje bile su u pozadini padajućih meniji. Postoje dve grupe pozadinskih tabela-šifarnika:

- standardni šifarnici – koji se oslanjaju na međunarodne standarde i
- interni šifarnici - nastali iz potrebe da se unos učini jednostavnijim i tačnijim.

U razvoju BPM su korišćeni interni šifarnici za:

- 1) pol (muški, ženski),
- 2) resektabilne noduse (limfne čvorove koji se mogu operisati),
- 3) patohistološki podtip,
- 4) prisustvo melanoma na nevusu (mladežu),
- 5) pozitivnost *sentinel* biopsije (biopsija limfnog čvora koji je prvi drenažni limfni čvor na putu limfne drenaže od mesta malignog tumora),
- 6) razlog smrti,
- 7) podatak odakle je pacijent upućen (za pacijente čije prvo lečenje nije IORS),
- 8) razlog dolaska,
- 9) podatak o tome gde se pacijent upućuje na dalje lečenje,
- 10) vrstu operacije,
- 11) vrstu anestezije,
- 12) sprovedenost operacije subkutanih depozita (potkožnih depozita),
- 13) vrstu hemioterapije,
- 14) prekid hemioterapije,
- 15) razlog prekida hemioterapije i
- 16) sprovedenost BRAF test (potreban za ciljanu terapije).

Podaci o pacijentima se čuvaju u tri tabele: OPŠTI, LEČENJE, KONTROLA koje predstavljaju okosnicu BPM i sadrže sve relevantne podatke potrebne u kliničkim istraživanjima. Svi relevantni podaci (koji će se analizirati) su strukturirani i imaju pozadinske tabele. Imajući u vidu da je bolest, pa i sam organizam vrlo nepredvidiv, predviđeni su atributi u tekst formatu za sve moguće specifičnosti.

#### ***Tabela OPŠTI***

U tabeli OPŠTI se čuvaju nepromenljivi podaci kao što su identifikacioni podaci o pacijentu, podaci o primarnoj bolesti i o svim prethodnim lečenjima. Podaci su grupisani u 5 celina:

- 1) Identifikacioni podaci (prezime i ime, JMBG, broj istorije bolesti, datum rođenja, adresa i mesto stanovanja, kontakt telefon).
  - 2) Podaci o primarnoj bolesti (koja je opisana kroz: primarnu dijagnozu, prvu lokalizaciju prvog melanoma, prisustvo i mesto inicijalne metastaze, opšte stanje pacijenta, TNM i inicijalni klinički stadijum, debljinu tumora po *Clark-u*, debljinu tumora po *Breslow-u*, ulceraciju primarnog tumora, resektabilne limfne čvorove, limfovaskularnu invaziju i histopatološki podtip).
  - 3) Podaci o prethodnom lečenju (hiruškom, hemioterapijskom ili radioterapijskom, da li je rađena biopsija u IORS-u, da li je rađena *sentinel* biopsija i da li je ona pozitivna).
  - 4) Podaci o prethodnoj dijagnostici (da li je rađena dermatoskopija, LDH i S100).
  - 5) Podaci o smrti pacijenta (datum smrti i razlog smrti).
- Detaljni opisi podataka u tabeli OPŠTI su dati u Prilogu.

### ***Tabela LEČENJE***

Imajući u vidu da se pacijenti oboleli od melanoma u IORS-u leče pomoću: hirurgije, hemioterapije i radioterapije, kao i njihovom kombinacijom, predviđene su sve mogućnosti unosa podataka o terapijama koje je pacijent imao. Protokolima standardnog lečenja (ili protokolima kliničkih studija) su definisane vrste ispitivane terapije. Tabela LEČENJE ima sledeće podatke koji se mogu grupisati u:

- 1) Stanje pacijenta i bolesti pre definisanje terapije na koje ukazuju sledeće promenljive: opšte stanje pacijenta; stanje osnovnog oboljenja; postojanje nove promene, lokalnog recidiva, nove metastaze ili progresije postojeće metastaze; lokalizacija nove metastaze; novi stadijum bolesti.
- 2) Nastavak lečenja pacijenta koji može biti u IORS-u ili nekoj drugoj ustanovi.
- 3) Hirurško lečenje koje ima sledeće promenljive: datum operacije; tip operacije; tip anestezije; sentinel biopsija i njena patohistološka pozitivnost; subkutani depoziti; komplikacije operacije.
- 4) Hemioterapijsko lečenje koje ima promenljive: datum početka hemioterapije; vrsta hemioterapije; sprovedeni broj ciklusa; terapijski odgovor hemioterapije; prisustvo toksičnosti; razlog prekida hemioterapije.
- 5) Radioterapijsko lečenje kod koga se evidentira samo prisustvo palijativnog<sup>36</sup> jer se drugi vid radioterapijskog lečenja ne sprovodi.

Detaljni opisi podataka u tabeli LECENJE su dati u Prilogu.

---

<sup>36</sup> Palijativno lečenje se sprovodi u cilju saniranja posledica bolesti (najčešće bola).

## Tabela KONTROLA

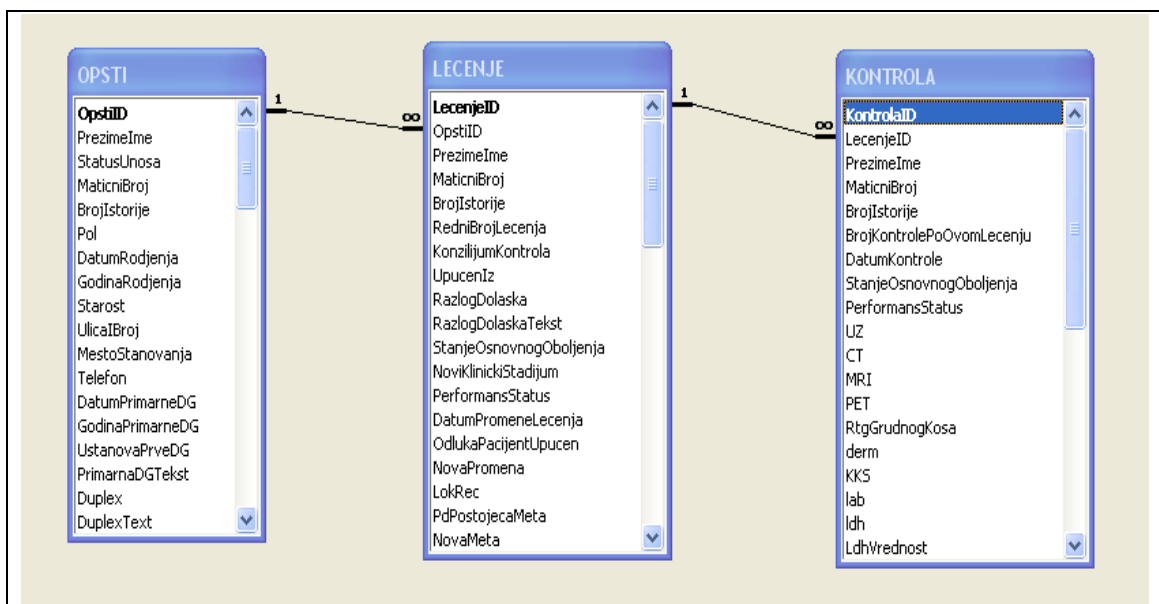
Da bi se proverio efekat lečenja i pravovremeno reagovalo u slučaju povratka ili pogoršanja bolesti, obavljaju se kontrolni pregledi. Tokom kontrolnih pregleda se proveravaju svi parametri koji govore o stadijumu bolesti (opisanom u poglavlju 2.3.1.) Promena stadijuma bolesti ukazuje na njeno značajno pogoršanje. Na kontrolnim pregledima se prikupljaju podaci koji se odnose na:

- 1) Sprovedenu dijagnostiku koja pomaže u definisanju stanja pacijenta i bolesti. Ona može biti: ultrazvuk, skener, magnetna rezonanca, PET skener, dermatoskopija, kompletna krvna slika, biohemija, LDH i BRAF test.
- 2) Stanje bolesti na kontrolnom pregledu koje se sagledava kroz: opšte stanje pacijenta; stanje osnovnog oboljenja izraženo kroz prisustvo: novih promena, lokalnog recidiva, progresije postojećih metastaza ili novih metastaza.
- 3) Dalji tok lečenja pacijenta (koji može biti IORS ili druga ustanova), kao i datum sledeće kontrole.

Detaljni opisi podataka u tabeli KONTROLA su dati u Prilogu.

### 5.1.2. Funkcionalni dizajn

Imajući u vidu da su podaci tabele OPSTI jedinstveni za svakog pacijenta, kao i da pacijent može da ima više jednorodnih ili različitih lečenje i da svako lečenje može imati jednu ili više kontrola, nameće se funkcionalna veza između tabela, kao što je prikazano na slici 15.

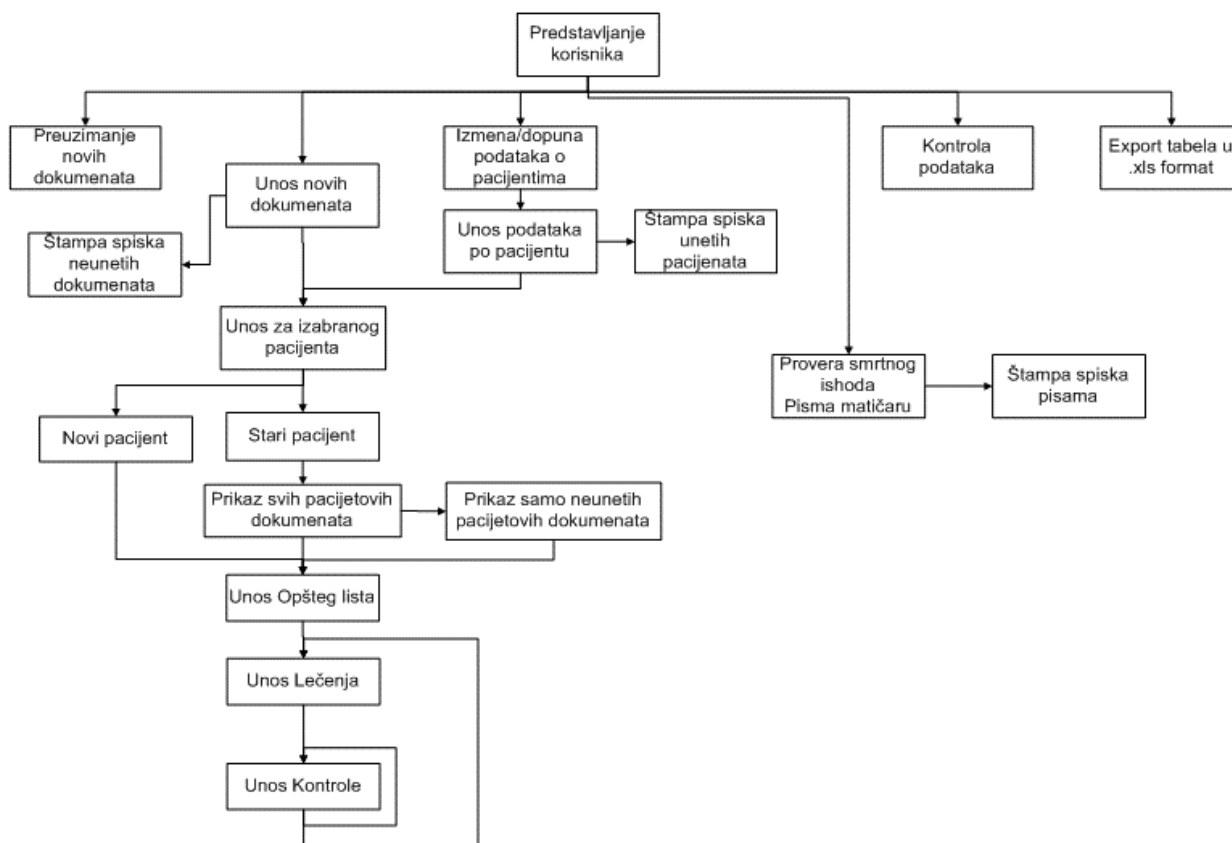


Slika 15: Funkcionalna veza između tabela OPSTI, LECENJE i KONTROLA

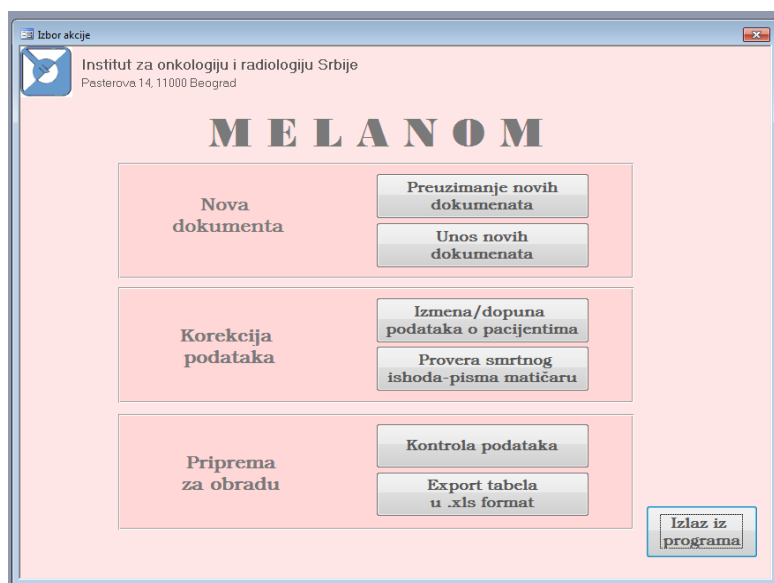
## 5.2. Korišćenje BPM

Kao što se može videti iz algoritma korišćenja BPM (koji je prikazan na slici 16), prvi korak je predstavljanje korisnika unošenjem polja *Korisnik* i *Lozinka*. Nakon uspešnog predstavljanja, dobija se mogućnost izbora (slika 17):

1. Preuzimanje novih dokumenata – ukoliko želimo da preuzmemo nova dokumenta iz sistema IS APO.
2. Unos novih dokumenata – ukoliko želimo da unesemo nova dokumenta koja su preuzeta prethodnim postupkom.
3. Izmena ili dopunu podataka o već unetim pacijentima – ukoliko želimo da izmenimo ili dopunimo podatke o pacijentima.
4. Provera smrtnog ishoda-pisma matičaru – ukoliko želimo da definišemo izveštaj o pacijentima za koje se sumnja da su živi sa štamptom odgovarajućih pisama matičarima.
5. Kontrola podataka – ukoliko želimo da izvršimo kontrolu unetih podataka.
6. Eksport tabela u .xls format – ukoliko želimo da izvezemo tabele u .xls format radi dalje statističke obrade podataka.



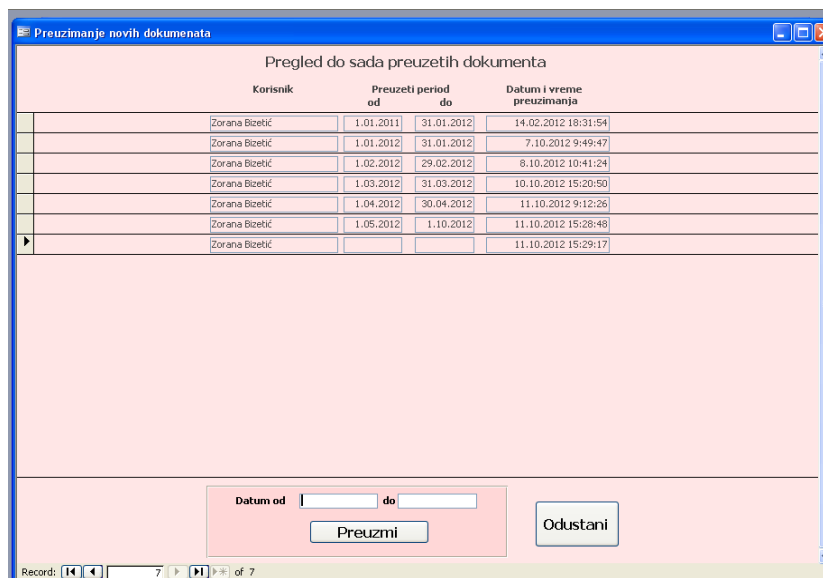
Slika 16: Algoritam korišćenja BPM



Slika 17: Glavni meni BPM

### 5.2.1. Preuzimanje novih dokumenata

Po izboru ove mogućnosti, potrebno je uneti vremenski period kome su generisani dokumenti koje želimo da preuzmemo. BPM nudi mogućnost pregleda vremenskog perioda za koji su preuzeti podaci (slika 18). Ovim se simulira dosadašnja praksa, da istraživač iz kartoteke izdvaja određeni broj *Istorija bolesti* i preuzima ih u cilju izdvajanja podataka značajnih za istraživanje.



Slika 18: Preuzimanje novih dokumenata

BPM je povezana za bazom IS APO (koji je opisan u poglavlju 1.3.2) u koji se svakodnevno (od 07 do 19h) unose podaci koji se generišu tokom ambulantnih i konzilijarnih pregleda. Za BPM je ovaj izvor podataka nepromenljiv. Praktično, podaci o pacijentu mogu biti dostupni istog trenutka kada je pacijent i pregledan, što do sada nije bila moguće. BPM najpre preuzima, za zadati period, sva dokumenta *Konzilijarna odluka*, a potom sva dokumenta *Nalaz doktora specijaliste*. Preuzeta dokumenta spaja sa prethodno preuzetim dokumentima i formira izveštaj o pacijentima koji su imali navedene preglede, a čiji podaci nisu ažurirani u BPM. Imajući u vidu da se u ambulancama i na konzilijumima pregledaju pacijenti čiji su primarni tumori na svim lokalizacijama, potrebno je istaći da je preuzimanje dokumenata selektivno po kriterijumu da je pacijent oboleo od melanoma.

## 5.2.2 Unos novih dokumenata

Pošto je formiran izveštaj o novim (neunetim) dokumentima, korisnik može da započne sa njihovim unosom. Izborom ove opcije na ekranu se pojavljuje izveštaj o novim dokumentima kao što je prikazano na slici 19. Ukoliko postoji potreba, izveštaj se može i odštampati.

Status unosa	Prezime i ime pacijenta	Matični broj	Broj istorije	Mesto stanovanja	Datum pregleda	Izvor podataka	Izvor podataka ID
1-Započet			80212/09		5.01.2012	Ambulanta 3 - I nivo	474581
			49849		6.01.2012	Ambulanta 2 - I nivo	474718
4-Završen					9.01.2012	Internistička ambulanta - I nivo	475047
			90273/10	Beograd, Čukarica	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53935
				Beograd, Čukarica	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53936
				Pirot	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53937
				Jagodina	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53923
			92270/11	Novi Sad	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53933
			96895/10	Beograd, Zvezdara	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53927
1-Započet				Beograd, Novi Beograd	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53932
					9.01.2012	Internistička ambulanta - I nivo	474817
					9.01.2012	Ambulanta 3 - I nivo	474884
					9.01.2012	Internistička ambulanta - I nivo	474868
					9.01.2012	Internistička ambulanta - I nivo	474868
					9.01.2012	Internistička ambulanta - I nivo	474867
				Beograd, Voždovac	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53925
				Beograd, Zemun	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53914
				Beograd, Palula	9.01.2012	maligni melanom-Veliki konzilijum	53934

Slika 19: Izveštaj o neunetim dokumentima

Korisnik može, osim osnovnih podataka o pacijentu, da vidi i koji je izvor podataka, datum pregleda pacijenta, i što je najvažnije, u kom statusu je dokument. Status dokumenta može biti: započet, u toku, čeka se *Istorija bolesti* ili završen. Korisnik, takođe ima uvid u broj nezavršenih dokumenata koji mu može predočiti koliko posla mu je preostalo i pomoći u planiranju vremena.

Izborom *Unos dokumenta*, pruža se mogućnost unosa podataka za izabranog pacijenta. On takođe može, koristeći Access-ovu funkciju *Find*, da dođe do određenog dokumenta i da izabere njegov unos.

### 5.2.2.1 Unos podataka za novog pacijenta

Ukoliko je izabran pacijent čiji podaci do tada nisu unošeni i koji je praktično neprepoznat za BPM, tada se pojavljuje mogućnost njegovog unosa kao novog pacijenta. Izborom ove opcije dolazimo do ekrana koji se sastoji iz dva dela (slika 20).

Na desnoj strani ekrana se nalazi se dokument *Konzilijum* ili *Nalaz* koji predstavlja jedan od dokumenata *Konzilijarna odluka* ili *Nalaz doktora specijaliste*. Uvodom u podatke na desnoj strani ekrana, korisnik ih unosi u dokument, sačinjen od strukturiranih podataka, koji je na levoj strani ekrana.

Slika 20: Unos *Opšteg lista* kod novog pacijenta

Polje *Izvor podataka* dokumenta *Konzilijum* ili *Nalaz* govori vrsti dokumenta koji se pregleda. Pored toga, da bi se vizuelno razgraničilo, boja teksta u polju *Odluka/Nalaz doktora* je zelena ako se unosi *Konzilijarna odluka*, odnosno plava ako se unosi *Nalaz doktora specijaliste*. Žuta polja omogućavaju da se dvostrukim klikom miša podaci prepisu u odgovarajuća polja *Opšteg lista*, čime se značajno olakšava unos. Na kraju unosa prikazanog dokumenta unosi podatak o statusu unosa.

### Unos Opšteg lista

Prvi dokument koji se unosi je *Opšti list* u kome se nalazi skup strukturiranih podataka o pacijentu. Ovi podaci uglavnom opisuju bolest na početku lečenja. To su podaci koji se ne menjaju kroz vreme i oni su jedinstveni za tog pacijenta. Oni su značajni za definisanje



načina lečenja, kao i za prognozu ishoda lečenja, i kao takvi su prisutni u svakoj statističkoj analizi kliničkog istraživanja. Mogu se prikupiti iz jednog ili više dokumenata *Konzilijum* ili *Nalaz*. Da bi se obezbedio brži unos u BPM, podaci koji su strukturirani u izvornim dokumentima se (broj lečenja, datum promene lečenja, stanje osnovnog oboljenja, odluka o daljem lečenju) se automatski prenose na dokument *Opšti list*.

## Unos dokumenta Lečenje

Dokument *Lečenje* sadrži informacije o vrsti terapije koja je sprovedena nad izabranim pacijentom (slika 21). Konzilijarna odluka nam govori o tome koja terapija je predviđena za izabranog pacijenta. Međutim, često se dešava da se predviđena terapija ne sprovede u potpunosti ili zbog nepredviđenih situacija dođe do promene/korekcije terapije. Sve informacije o sprovedenoj terapiji se nalaze u dokumentu *Nalaz doktora specijaliste* koji se generiše na prvoj kontroli posle lečenja. Upravo ta dva dokumenta su potrebna da bi se uneo dokument *Lečenje*. Promena bolesti ukazuje na promenu ili uvođenje novog lečenja, što podrazumeva unos novog dokumenta *Lečenje*.

Slika 21: Unos dokumenta *Lečenje*

## Unos dokumenta Kontrola

Iz dokumenta *Nalaz doktora specijaliste* koji se generiše na kontrolnim pregledima unose se svi relevantni podaci koji govore o stanju pacijenta i bolesti. Ako je došlo do promene zdravstvenog stanje pacijenta to se obavezno evidentira u odgovarajućim poljima dokumenta *Kontrola* (slika 22). Datum kontrole je važan podatak koji govori o trenutku kada je pacijent poslednji put viđen, a samim tim i bio živ. Stoga je njegov unos potreban čak i kada je zdravstveno stanje stabilno. Svaki kontrolni pregled podrazumeva unos novog dokumenta *Kontrola* i to se ponavlja dok ne nastupi novo lečenje.

Slika 22: Unos dokumenta *Kontrola*

Podaci: datum poslednje kontrole, broj sprovedenih kontrola, stanje bolesti na poslednjoj kontroli, gde je pacijent upućen i za kada je zakazana naredna kontrola se prenose na dokument *Lečenje* radi preglednijeg uvida u stanje boleti i efekta lečenja. Iz istog razloga se ti podaci prenose i na dokument *Opšti list*.

### 5.2.2.2 Unos podataka za pacijenta koji je već u BPM

Ukoliko je pacijent već unet u BPM, tada se na ekranu pojavljuje kratak opis njegove bolesti. Sledeća akcija je izbor dokumenata koje korisnik želi da pregleda (slika 23). Ako on želi da pregleda samo nova (neuneta) dokumenta, tada bira *Novi dokument*. To se koristi u slučajevima kada je pacijent poznat korisniku i kada ne želi da prolazi kroz svu njegovu dokumentaciju. Ako korisnik želi da vidi svu dokumentaciju, tada bira opciju *Svi dokumenti*. Dalji unos dokumenata *Opšti lista*, *Lečenje* i *Kontrola* je sličan unosu podataka za novog pacijenta.

Slika 23: Unos podataka za starog pacijenta

### 5.2.2.3 Izmena ili dopuna podataka o već unetim pacijentima

Ukoliko korisnik želi da unese neke nove podatke o već unetom pacijentu, tada on može da izabere opciju *Izmena/dopuna podataka* o pacijenta. Na ekranu se tada pojavljuje izveštaj o svim unetim pacijentima kao što je prikazano na slici 24. Pored unosa podataka, korisnik ima mogućnost da odštampa ceo ili deo izveštaja. Deo izveštaja se može odštampati tako što se definiše interval broja *Opšti ID*. Ako se odluči za opciju *Unos pacijenta* on prolazi kroz postupak opisan u poglavlju 5.2.2.1.

OpštiID	Prezime i ime	Matični broj	Br istorije	Mesto stanovanja	Prvi datum	Prva godina	Prva DG
2		81448/09		Novi Beograd	20.02.2009	2009	Melanoma cutis digiti V pedis sin
3			NA		21.12.2010	2010	Melanoma cutis regio brachii
4			NA	Herceg Novi	25.01.2011	2011	Melanoma cutis tegmenti abdominis
7			NA		28.03.2011	2011	Tu axillae exulcerans
8		55096		Ljig		2002	Melanoma cutis cruris sin
9		27928		Beograd, Grocka		2000	Melanoma infiltrativum cutis cruris sin
10			NA	BGD-PALILULA	1.12.2011	2011	Melanoma cutis pigmentosum regio lumbalis dex
11			NA	LESKOVAC	30.09.2009	2009	Melanoma cutis tegmenti abdominis
12			NA	BGD-Palilula	28.04.2011	2011	Melanoma duplex regio omniae sin et antebrachii dex.
15			NA	BEOGRAD	20.06.2011	2011	Melanoma cutis reg omniae I sin
16			NA	Novi Pazar	4.04.2011	2011	Melanoma metastaticum regio suprac. sin
17			NA	Bgd	12.12.2008	2008	Melanoma invasivum cutis regio dorsi
25			NA	NOVI BEOGRAD	28.06.2011	2011	Tu pigmentosum
26			NA			2011	Melanoma cutis regio femoris dex
28			NA	BGD-Zvezdara	7.09.2010	2010	Melanoma cutis regio brachii dex
30			NA	Cuprija	28.01.2009	2009	Melanoma cutis capitis
33			NA	Ruma	15.12.2010	2010	Melanoma choroidae
34			NA	Sopot-Slatina		2007	Melanoma exulcerans regio brachii cutis
36			NA	Žagubica		2010	Melanoma cutis faciei sin

Slika 24: Izveštaj o svim unetim pacijentima

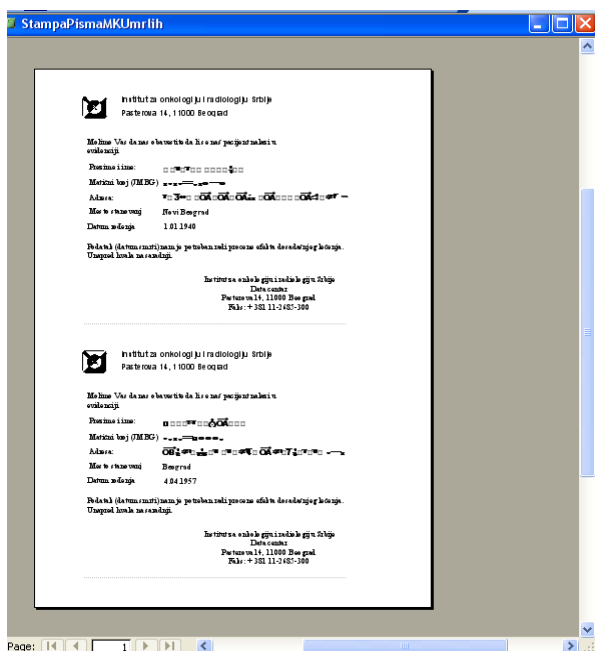
### 5.2.2.4 Provera smrtnog ishoda-pisma matičaru

Imajući u vidu da je preživljavanje pacijenta jedan od važnih parametara efikasnosti terapijskog pristupa (opisano u poglavlju 0), tačan podatak o smrti pacijenta je izuzetno važan za svako istraživanje. To je razlog za uspostavljanje stalne komunikacije sa matičnim knjigama umrlih svih opština u Srbiji od kojih se traži informacija da li je pacijent u njihovoj evidenciji. Izborom ove opcije BPM omogućava izveštaj za matične knjige umrlih (slika 25), ali samo za pacijente IORS-a.

Pismo	Dat. slanja	Prezime i ime	Matični broj	Br. istorije	Prvi datum	Prva god.	Poslednje lečenje			Poslednja kontrola						
							Datum	Stanje	Pacijent upućen	Datum	Stanje	Pacijent upućen	Naredna kontrola	OpstID		
<input checked="" type="checkbox"/>	11.10.2012	0000000000000000	01448/09	01448/09	20.02.2009	2009	11.02.2011	PO	lečenje, IORS	7.03.2011	NED	kontrola, IORS		2	nt	
<input checked="" type="checkbox"/>	11.10.2012	0000000000000000	010212	010212	9.01.2012	2012		GR	lečenje, IORS	5.01.2012	CR				846	Bu
<input checked="" type="checkbox"/>	30.09.2012	0000000000000000	NA	NA		2010			lečenje, IORS	1.08.2011	PO	lečenje, IORS	5.06.2012		587	Fr
<input checked="" type="checkbox"/>	30.09.2012	0000000000000000	NA	NA		2009			lečenje, IORS			lečenje, IORS	5.06.2012		538	Ra
<input checked="" type="checkbox"/>	30.09.2012	0000000000000000	NA	NA		2009			kontrola, IORS	9.05.2011	NED	kontrola, IORS	5.06.2012		600	Pc
<input checked="" type="checkbox"/>	8.10.2012	0000000000000000	NA	NA	21.07.2011	2011			kontrola, regionalni cent	2.03.2012	SD	lečenje, IORS	5.06.2012		567	Mt
<input checked="" type="checkbox"/>	8.10.2012	0000000000000000	NA	NA		2011			kontrola, regionalni cent			simptomatska terapija	6.06.2012		609	Tr
<input checked="" type="checkbox"/>	8.10.2012	0000000000000000	NA	NA	8.08.2011	2011			kontrola, IORS			kontrola, IORS	6.06.2012		603	Bt
<input checked="" type="checkbox"/>	8.10.2012	0000000000000000	NA	NA	3.03.2011	2011			lečenje, regionalni cent			kontrola, IORS	6.06.2012		555	Bc
<input checked="" type="checkbox"/>	8.10.2012	0000000000000000	NA	NA		2010			lečenje, IORS	9.05.2011	NED	lečenje, IORS	6.06.2012		588	Fr
<input type="checkbox"/>		0000000000000000	NA	NA	11.02.2010	2010			lečenje, regionalni cent			lečenje, IORS	6.06.2012		574	Bu
<input type="checkbox"/>		0000000000000000	NA	NA	7.06.2011	2011			kontrola, IORS	25.07.2011	NED	lečenje, IORS	12.06.2012		562	
<input type="checkbox"/>	7.10.2012	0000000000000000	NA	NA		2011			lečenje, IORS			kontrola, IORS	12.06.2012		576	
<input checked="" type="checkbox"/>	7.10.2012	0000000000000000	NA	NA	12.07.2010	2010			simptomatska terapija	11.04.2011	NED	simptomatska terapija	12.06.2012		613	Ka
<input type="checkbox"/>		0000000000000000	NA	NA	7.07.2011	2011			kontrola, IORS	22.08.2011	NED	kontrola, IORS	12.06.2012		592	Ka
<input checked="" type="checkbox"/>	8.10.2012	0000000000000000	NA	NA	9.03.2011	2011			kontrola, regionalni cent			kontrola, IORS	12.06.2012		605	Mt
<input type="checkbox"/>		0000000000000000	NA	NA	27.05.2011	2011			lečenje, IORS			lečenje, IORS	10.10.2012		586	
<input type="checkbox"/>		0000000000000000	NA	NA	15.11.2011	2011			kontrola, regionalni cent	12.12.2011	NED	kontrola, IORS	15.12.2012		606	Sr

Slika 25: Izveštaj potreban za pisma matičnim knjigama umrlih

Korisnik ima mogućnost da sagleda sve relevantne informacije potrebne za odluku da li slati pismo matičaru ili ne. Informacije od kojih to zavisi su: datum i stanje na poslednjem dokumentu *Lečenje*, datum i stanje na poslednjem dokumentu *Kontrola*, kao i za kada je zakazana sledeća kontrola. Pored toga on ima uvid u to da li je za nekog pacijenta već poslato pismo matičaru i kada. Kada za određenog pacijenta korisnik želi da pošalje pismo matičaru on obeleži red u kojem se nalaze podaci o tom pacijentu. BPM automatski upiše trenutni datum u polje *Datum slanja* i generiše pismo matičaru (slici 26).



Slika 26: Pisma Matičnim knjigama umrlih

## 5.2.3 Kontrola podataka

Svest o potrebi za kontrolom kvaliteta podataka često nemaju ni istraživači, pa čak ni mnogi statističari. Istraživači polaze od toga da su svi podaci tačni i da ne sadrže ni tipografske, ni logičke greške. S druge strane, statističari polaze od toga da su dobijeni podaci tačni i da nema potrebe za njihovom proverom. Međutim, praksa kaže da nema studije koja je nakon unosa podataka imala sve podatke tačne. U svetu već dugo godina postoje osobe koje se bave upravljanjem podacima (engl. *Data manager*) koje su članovi multidisciplinarnog tima eksperimentalnih kliničkih studija. Njihova osnovna uloga je da upravljaju unosom i skladištenjem podataka, ali vrše proveru ispravnosti podataka, kao i verifikaciju, ispravku i pronalaženje nedostajućih podataka [50]. U Srbiji ta struka još uvek nije prepoznata i zato kod nas kontrolu podatka najčešće rade zajedno istraživač i statističar pod uslovom da su svesni potrebe za istom.

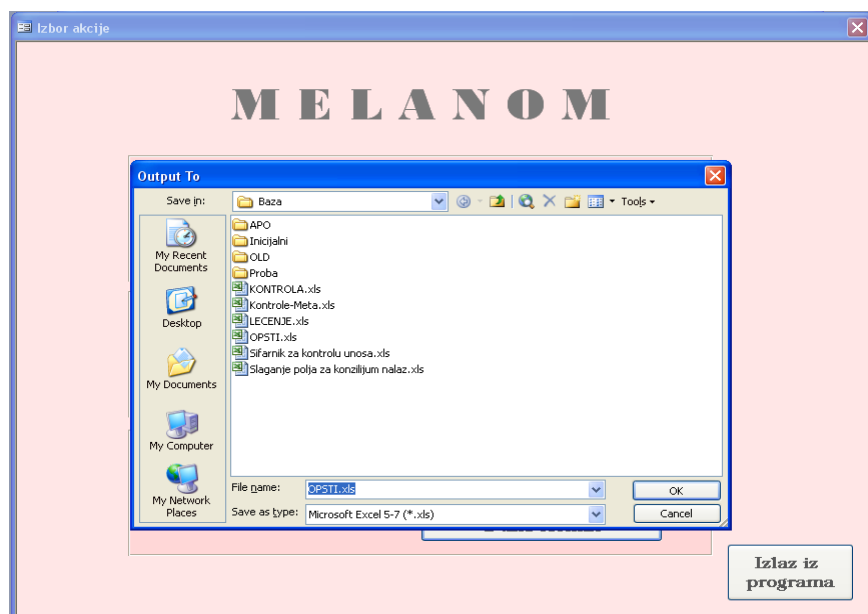
BPM ima mogućnost kontrole podataka automatizacijom dela tog procesa. Kroz 118 različitih upita, BPM automatski proverava ispravnost podataka. Kao rezultat ove aktivnosti dobija se dokument koji je prikazan na slici 27 i koji daje odgovor na pitanje šta je greška i gde se nalazi. Ovaj dokument je prilagođen korisniku kako bi on mogao da izvrši korekciju podataka.

KontrolaID	OpstiID	LecenjeID	BrojIstosnje	Problem	Dokument	Query	RedniBrojLecer	BrojKontr
637	3	2		Nije progresija a ima ili novu promenu, ili lok rec, ili PD meta ili novu meta	Kontrola	K-14		0
434	3	2	NA	Ima NovaMeta OSTALO tekst a nema oznacen META OSTALO	Lecenje	L-14		1
178	4	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0
435	4	3	NA	Ima NovaMeta OSTALO tekst a nema oznacen META OSTALO	Lecenje	L-14		1
179	8	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0
809	8	6		Nema novu meta a ima obeleženo	Kontrola	K-17		0
403	8	6	55096	Nema novu meta a ima obeleženo	Lecenje	L-11		1
180	9	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0
638	9	8		Nije progresija a ima ili novu promenu, ili lok rec, ili PD meta ili novu meta	Kontrola	K-14		0
810	9	7		Nema novu meta a ima obeleženo	Kontrola	K-17		0
436	9	7	27928	Ima NovaMeta OSTALO tekst a nema oznacen META OSTALO	Lecenje	L-14		1
853	10	11	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
181	10	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0
898	10	11	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
811	10	11		Nema novu meta a ima obeleženo	Kontrola	K-17		0
438	10	11	NA	Ima NovaMeta OSTALO tekst a nema oznacen META OSTALO	Lecenje	L-14		1
182	11	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0
639	11	12		Nije progresija a ima ili novu promenu, ili lok rec, ili PD meta ili novu meta	Kontrola	K-14		0
899	12	13	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
854	12	13	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
640	12	13		Nije progresija a ima ili novu promenu, ili lok rec, ili PD meta ili novu meta	Kontrola	K-14		0
183	15	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0
900	15	14	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
855	15	14	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
812	15	14		Nema novu meta a ima obeleženo	Kontrola	K-17		0
813	16	15		Nema novu meta a ima obeleženo	Kontrola	K-17		0
184	17	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0
647	17	10		Nije progresija a ima ili novu promenu, ili lok rec, ili PD meta ili novu meta	Kontrola	K-14		0
437	17	10	NA	Ima NovaMeta OSTALO tekst a nema oznacen META OSTALO	Lecenje	L-14		1
901	25	17	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
856	25	17	NA	Datum primarne DG posle datuma promene lecenja (MORA DA BUDE PRE)	Opšti list+Lecenje	OK-01		0
185	25	0		ResektabilniNodusi=D a N<>0	Opšti list	43		0

Slika 27: Rezultat kontrole podataka

## 5.2.4 Izvoz tabela u .xls format

Izborom ove mogućnosti korisnik može da izveze tabele u Excel format (slika 28). Ovaj format je izabran s obzirom da statističar IORS-a radi u statističkom paketu R i da taj format naviše odgovara daljoj statističkoj obradi.



Slika 28: Export tabela u .xls format

### 5.3. Rezultati rada BPM

Potreba da se definiše doktrina lečenja melanoma u Srbiji (opisana u poglavlju 2.4.1) je inicirala epidemiološku studiju (opisano u poglavlju 3.1.1), koja je imala za cilj da odgovori na pitanja gde se i kako leči melanoma, kao i da ukaže na moguća terapijska unapređenja. To je bio razlog zbog kog je septembra meseca 2012. godine održan sastanak u sklopu projekta „Melanoma Focus“. Na sastanku su učestvovali stručnjaci iz 6 zdravstvenih ustanova Srbije koji se bave lečenjem melanoma. BPM je razvijen za potrebe navedene epidemiološke studije. Oslanjajući se na rezultate BPM, IORS je prikazao svoje epidemiološke podatke koji su bili najprecizniji i najpotpuniji. Potrebno je napomenuti da je IORS bio jedina ustanova koji je imala namenski razvijenu bazu podataka za praćenje melanoma, dok su sve ostale ustanove dolazile do podataka kombinujući razne izvore (papirna dokumentacija, istorije bolesti, elektronska dokumenata, hospitalni registar za rak<sup>37</sup>). Čak i ustanove koje imaju informacione sisteme su do podataka dolazile na alternativne načine jer njihovi sistemi nisu bili orjentisani ka naučnoistraživačkom radu.

<sup>37</sup> Hospitalni registar za rak je bolnička evidencija svih malignih bolesti koja se pravi za potrebe Registra za rak Srbije. Parametre koji se prate tim registrom kao i metodologiju propisuje „Batut“

## **6. Dalje mogućnosti i planovi za razvoj**

---

BPM je razvijen 2012. godine sa ciljem da se sprovede epidemiološka studija. Međutim, mogućnosti BPM-a su daleko veće od primarno postavljenog cilja. Naime, on omogućava:

- 1) Dalju podršku naučnoistraživačkom radu IORS-a koji je posvećen melanomu.
- 2) Primenu BPM-a u drugim zdravstvenim ustanovama u Srbiji koje leče melanom.
- 3) Prenosnja iskustva u razvoju istraživački-orjentisanih baza podataka za druga maligna oboljenja.
- 4) Prenosnja iskustva kako se iz informacionog sistema mogu dobiti i iskoristiti podaci za potrebe naučnoistraživačkih zahteva. On daje model, formu i metodologiju upotrebljivosti podataka u zdravstvenim ustanovama sa informacionim sistemima za potrebe za naučnoistraživačkog rada.

### **6.1. A šta je od ovih mogućnosti iskorišćeno?**

#### **1) Mogućnost dalje podrške naučnoistraživačkom radu IORS-a**

Ova mogućnost nije u potpunosti iskorišćena jer svest o značaju ovakve baze podataka postoji, ali samo delimično. Ovakve baze čekaju svoje vreme, jer nekada je mnogo lakše razviti ih nego uvesti u redovnu upotrebu. Razvoj zavisi samo od autora, a upotreba zavisi od mnogo faktora gde je jedan od najvažnijih informatička pismenost svih učesnika u istraživanjima. Stoga su sledeći koraci usmereni ka informatičkoj edukaciji istraživača. Ali to nije dovoljno, potrebna je i informatička edukacija rukovodstva ustanova (koje se bave istraživačkim radom) kako bi oni podržali razvoj ovakvih baza podataka.

Pored toga, neke okolnosti nisu „išle na ruku“ daljoj upotrebi BPM. Tokom 2013. godine na IORS-u je implementiran BIS Heliant koji je, preko projekta EU-IHIS (opisanog u poglavlju 1.2), dobijen od Ministarstva zdravlja. Heliant je povezan sa bazom osiguranika RFZO-a (čime je omogućena provera ispravnosti zdravstvenih knjižica), kao i ostalim bazama RFZO-a koje su potrebne u redovnom radu IORS-a. Pored toga, pomoću njega se generiše više od 80% medicinske dokumentacije pacijenata. Heliant je implementiran na 193 radna mesta, čime je pokriven značajni deo procesa rada IORS-a. Naravno, on je samo BIS, a da bi informacionim sistemom bili kompletno pokriveni svi procesi rada potrebno je da se obezbede i RIS (za radiodijagnostiku), LIS i DMS, kao i da se sve integriše sa već postojećim RIS (za radioterapiju) i ERP-om. Heliant-om je samo obezbeđen temelj dalje informatizacije IORS-a. Uvođenje Heliant-a je počelo 01.07.2013. godine i to na odeljenju OSKP (nekada APO). Time je IS APO prestao sa radom što je direktno uticalo na dalju upotrebu BPM.

## **2) Mogućnost primene BPM-a u drugim zdravstvenim ustanovama u Srbiji**

Ova mogućnost je uslovljena prethodnom. Autor rada je mišljenja da bi bilo neprimereno uvoditi BPM u drugim zdravstvenim ustanovama, a da prethodno nije uveden u IORS-u. Osnovni razlog ovakvog mišljenja proističe iz činjenice da je na razvoju BPM učestvovao tim zaposlenih u IORS-u.

## **3) Prenošnja iskustva u razvoju istraživački-orjentisanih baza podataka za druga maligna oboljenja**

I dok BPM čeka svoje vreme, iskustva u njenom razvoju su već prenesena na druge (po broju obolelih „atraktivnije“) lokalizacije maligniteta. Naime, čim je završen razvoj i prezentacija BPM-a (jesen 2012. godine) započeo je projekat razvoja baze podataka za malignitete dojke, koji je po broju obolelih, najbrojniji malignitet u populaciji žena u Srbiji (opisano u poglavlju 2.4). Projekat je sproveo multidisciplinarni tim IORS-a (koji je vodio autor ovog rada). On je završen je početkom 2013. godine i prikazan u maju 2013. godine na akreditovanom skupu koji je organizovala Kancerološka sekcija Srpskog lekarskog društva [34]. Naziv skup je bio: „Značaj struktuiranog elektronskog prikupljanja podataka o pacijentima sa malignim oboljenjima dojke: modaliteti rada“. Zaključak sastanka je bio da je rad od izuzetne važnosti i da treba nastaviti u tom pravcu.

## **4) Prenošnja iskustva kako se iz informacionog sistema mogu dobiti i iskoristiti podaci za potrebe naučnoistraživačkih zahteva.** On daje model, formu i metodologiju upotrebljivosti podataka u zdravstvenim ustanovama sa informacionim sistemima za potrebe naučnoistraživačkog rada.

Iskustva stečena tokom razvoja BPM i baze podataka za malignitete dojke su bila od velikog značaja pri uvođenju BIS Heliant<sup>38</sup>. Svesni činjenice da je osnovna uloga IS samo u donošenju odluka vezanih za lečenje i upravljanje, pri prilagođavanju sistema potrebama IORS-a smo se trudili da otvorimo mogućnost i za naučnoistraživački rad.

---

<sup>38</sup> Autor BIS Heliant je preduzeće Bit projekt, a vlasnik je Ministarstvo zdravlja.



## 7. Zaključak

---

Naučnoistraživački rad u medicini, kao i u drugim naukama, traži strpljenje i predanost, dok ga brzi tempo života samo otežava. IORS, kao dugogodišnja naučnoistraživačka ustanova odoleva hroničnom nedostatku sredstava i bori se da svojim pacijentima pruži najsavremeniji mogući pristup lečenju oslonjen na naučna istraživanja. Vreme koje dolazi je vreme odluka koje su zasnovane na podacima, što istovremeno predstavlja temelj svakog naučnoistraživačkog rada. Dalji pravci primene informatike u IORS-u zavise od strateških odluka koje čekaju usvajanje. Njihovo donošenje zavisi od mnogih faktora nad kojima autor ovog rada nema uticaja. Promene koje su se desile tokom prethodnog perioda i koje se dešavaju u toku pisanja ovog rada ukazuju da se „vidi svetlo na kraju tunela“. Mogući izbori su:

1. Odustajanje od informatičkog razvoja.
2. Odustajanje od informatičkog razvoja koji će biti podrška naučnoistraživačkom radu.
3. Nastavak daljeg informatičkog razvoja kao podrške naučnoistraživačkom radu.

Ukoliko se izabere nastavak razvoja, tada se može reći da uloženi rad može da ima rezultate. BPM je naišla na prihvatanje od strane lekara IORS-a, jer su u njoj videli podršku u svom naučnoistraživačkom radu koja istovremeno ne usporava rutinski rad. To je razlog zbog kojeg se očekuje se da će BPM nastaviti sa radom i da će informatika naći svoje mesto u strategiji razvoja IORS-a, a posebno kroz njenu primenu u nauci.

Definisanje modela podataka i funkcionalnih veza je najzahtevniji deo procesa razvoja baza podataka jer su za njega potrebni i vreme i iskusan, stručni tim. Imajući u vidu da je kod BPM to već urađeno, preostalo je samo tehničko rešenje koje može imati dva pravca:

- a) Da se razvijene baze podataka „prikhone“ Heliant-u, što bi praktično značilo: da se omogući unos strukturiranih podataka u Heliant. Tada bi se podaci unosili u elektronski dokument Heliant-a koji je namenjen samo istraživačkom radu. Ovaj pravac ima prednost jer obezbeđuje bolju kontrolu ažurnog unošenja podataka.
- b) Da se Heliant „prikloni“ razvijenim bazama podataka, što bi praktično značilo: da se omogući preuzimanje podataka iz Heliant-a po ugledu na preuzimanje iz IS APO-a. Ovaj pravac ima prednost jer obezbeđuje veću samostalnost u daljem radu tačnije manju zavisnost od proizvođača Heliant-a.

Sve navedeno se može posmatrati kao privremeno rešenje, jer dok se ne reši problem pretraživanja slobodnog teksta u medicini nema jedinstvene i sveobuhvatne informatičke podrške naučnoistraživačkom radu.

## 8. Korišćena literatura

---

- [1] SZO: Toolkit on monitoring health systems strengthening: Health information systems (juni 2008.) Dostupno na: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit\\_hss/EN\\_PDF\\_Toolkit\\_HSS\\_InformationSystems.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit_hss/EN_PDF_Toolkit_HSS_InformationSystems.pdf)
- [2] Dokumenta EU IHIS Projekta Ministarstva zdravlja. Dostupno na: <http://www.eu-ihis.rs/dokumenta.html>
- [3] Dokumentacija projekta Svetske banke “Razvoj zdravstva Srbije”. Dostupno na: <http://www.worldbank.org/projects/P077675/health-project-serbia?lang=en>
- [4] Dokumentacija projekta Svetske banke “Razvoj zdravstva Srbije-dodatno finansiranje”. Dostupno na: <http://www.worldbank.org/projects/P110593/serbia-health-additional-financing?lang=en>
- [5] Projekat “Razvoj zdravstva Srbije”. Dostupno na: <http://www.shp.gov.rs/index.php?menu=31>
- [6] Dokumentacija projekta Svetske banke DILS. Dostupno na: <http://www.worldbank.org/projects/P096823/delivery-improved-local-services-project?lang=en>
- [7] Projekat DILS. Dostupno na: [http://www.dils.gov.rs/index.php?page=drp&min=1&cont\\_id=10000](http://www.dils.gov.rs/index.php?page=drp&min=1&cont_id=10000)
- [8] Projekti u okviru finansijskog sporazuma za nacionalni program 2008. Dostupno na: [http://www.seio.gov.rs/upload/documents/medjunarodna\\_pomoc/eu\\_instrumenti/ipa\\_2008.pdf](http://www.seio.gov.rs/upload/documents/medjunarodna_pomoc/eu_instrumenti/ipa_2008.pdf)
- [9] Dostupno na: [http://www.evropa.gov.rs/Evropa/Management/Isdacon/Reports/Show.aspx?Report=/\\_G\\_Reports/\\_G\\_DONATIONS/Donation&DonationId=2326](http://www.evropa.gov.rs/Evropa/Management/Isdacon/Reports/Show.aspx?Report=/_G_Reports/_G_DONATIONS/Donation&DonationId=2326)
- [10] Izveštaji o EU projektima. Dostupno na: <http://www.eu-ihis.rs/projekat.html>
- [11] Ministarstvo zdravlja. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/showelement.php?id=3008>
- [12] Ministarstvo zdravlja. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=137>
- [13] Ristović Z, Kezele K, Marković Lj, Popović B, Radulović S, Jelić S, Pejović A, Milović: “APO” sistem za kompjutersko praćenje potrošnje lekova i potrošnog materijala. Zbornik sažetaka XXIX Kancerološka nedelja i XXVI Republičko savetovanje zdravstvene zaštite od malignih oboljenja (5-6 novembar, 1992)
- [14] Ristović Z, Kezele K, Marković Lj, Radulović S, Jelić S, Kovčič V, Popović B. “APO” - sistem za praćenje potrošnje lekova i potrošnog materijala. (“APO” -

computer system for the support of the consumption of drugs and medical supplement) Zbornik sažetaka 2. Kongres Medicinske Informatike, P132, 248-249, 1994

- [15] National Cancer Institute. Defining Cancer. Dostupno na: <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>
- [16] World Health Organization. Cancer. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [17] Institut za javno zdravlja “Dr Milan Jovanović Batut”: Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2012. godinu. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Odabrani%20zdravstveni%20pokazatelji%202012.pdf>
- [18] World Health Organization. Skin cancers. Dostupno na: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>
- [19] World Health Organization. Health effects of UV radiation. Dostupno na: <http://www.who.int/uv/health/en/>
- [20] World Health Organization. Skin cancer. Dostupno na: [http://www.who.int/uv/health/uv\\_health2/en/index1.html](http://www.who.int/uv/health/uv_health2/en/index1.html)
- [21] National Cancer Institute. What are the survival rates for melanoma skin cancer by stage? Dostupno na: <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-survival-rates>
- [22] National Cancer Institute. Treatment Types. Dostupno na: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/index?sSourceSiteId=null>
- [23] Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982. Dostupno na: [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html)
- [24] Dostupno na: [http://en.wikipedia.org/wiki/TNM\\_staging\\_system](http://en.wikipedia.org/wiki/TNM_staging_system)
- [25] Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michael C. Christian, Steve G. Gwyther. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute 2000, 92, (3), 205-16
- [26] Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ I sar. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2001; 19(16):3635-48.
- [27] Breslow, Alexander (1970). "Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma". Annals of Surgery 172 (5): 902–8. doi:10.1097/00000658-197011000-00017. PMC 1397358. PMID 5477666.

- [28] Balch, CM; Soong, SJ; Gershenwald, JE; Thompson, JF; Reintgen, DS; Cascinelli, N; Urist, M; McMasters, KM et al. (2001). "Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system". *Journal of clinical oncology* 19 (16): 3622–34. PMID 11504744.
- [29] Survival rates for melanoma skin cancer. Dostupno na: <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/overviewguide/melanoma-skin-cancer-overview-survival-rates>
- [30] ORS Plastična hirurgija. Statistika. Dostupno na: <http://orshospital.rs/melanom-statistika.asp>
- [31] Tempus. Master programme in Applied Statistics. LLL Programme. Dostupno na: [http://stat.uns.ac.rs/LLLprogramme/BG/Statistika\\_u\\_onkoloskim\\_istrazivanjima.pdf](http://stat.uns.ac.rs/LLLprogramme/BG/Statistika_u_onkoloskim_istrazivanjima.pdf)
- [32] Radulović S. Good Clinical Practice - International Quality Standard for Clinical Trials. *Stom Glas S*, 2003; Vol 50: str. 34-38
- [33] ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf)
- [34] Kancerološka sekcija Srpskog lekarskog društva. Dostupno na: <http://www.sldkcs.org/sastanak-kanceroloske-sekcije-sld/>
- [35] Cornell University. Cornell Statistical Consulting Unit. Dostupno na: <http://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews78.pdf>
- [36] EORTC:COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC). Dostupno na: [http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctev20\\_4-30-992.pdf](http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctev20_4-30-992.pdf)
- [37] Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Dostupno na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073137.pdf>
- [38] IORS: Spisak Projekata Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja čija je realizacija u toku (2011. – 2014. godine). Dostupno na: <http://www.ncrc.ac.rs/wp-content/uploads/2014/06/Spisak-Projekata-Ministarstva-prosvete-nauke-i-tehnolo%C5%A1kog-razvoja-%C4%8Dija-je-realizacija-u-toku.pdf>
- [39] Institut za javno zdravlja “Dr Milan Jovanović Batut”: Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji u 2011. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/rakUCentralnojSrbiji2011.pdf>
- [40] Institut za javno zdravlja “Dr Milan Jovanović Batut”: Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji u 2009. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Registar%20za%20rak%20u%20Centralnoj%20Srbiji%202009.pdf>

- [41] Garnavi, R. (2011). Computer-aided diagnosis of melanoma. PhD thesis, Engineering, Department of Electrical and Electronic Engineering, The University of Melbourne. 10187/10697 [ <http://repository.unimelb.edu.au/10187/10697>]
- [42] Ammara Masood, Adel Ali Al-Jumaily: Computer Aided Diagnostic Support System for Skin Cancer: A Review of Techniques and Algorithms. (International Journal of Biomedical Imaging Volume 2013 (2013), Article ID 323268) Dostupno na: <http://www.hindawi.com/journals/ijbi/2013/323268/>
- [43] Hitoshi Iyatomi, Hiroshi Okac, M.Emre Celebid, Masahiro Hashimotob, Masafumi Hagiwarae, Masaru Tanakaf , Koichi Ogawaa: An improved Internet-based melanoma screening system with dermatologist-like tumor area extraction algorithm Hitoshi Iyatomi, Hiroshi Okac, M.Emre Celebid, Masahiro Hashimotob, Masafumi Hagiwarae, Masaru Tanakaf , Koichi Ogawaa (Computerized Medical Imaging and Graphics 32 (2008) 566–579) Dostupno na: Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- [44] Reintgen D, Cruse CW, Schroer K, Glass F, Saba H, Puleo C, King J, Berman C, Hannon L, Cox C: Computer database for melanoma: a clinical management and research tool to ensure continuous quality assessment. Dostupno na: <http://europepmc.org/abstract/MED/8516605>
- [45] Melanoma Institute Australia. Dostupno na: <http://www.melanoma.org.au/research/melanoma-research-database.html>
- [46] Cohesion Medical. Dostupno na: <http://www.cohesionmedical.com/products/dermatology-melanoma.aspx>
- [47] Ristović Z, Ribarić B, Šestarić M, Jelić S, Kovčín V, Milanović N, Radosavljević D, Milićević N, Popov I: “HEM” programski paket za automatsko praćenje i obradu podataka pacijenata uključenih u hemioterapijske kliničke studije. Zbornik sažetaka kongresa XXIX Kancerološka nedelja i XXVI Republičko savetovanje zdravstvene zaštite od malignih oboljenja (5-6 novembar, 1992)
- [48] Ristović Z, Jelić S, Kovčín V, Vučković S, Ribarić B, Šestarić M, Vuletić L.: Prednosti programskog paketa “HEM” u praćenju i obradi podataka kliničkih ispitivanja lekova u onkologiji. (Advantages of the computer program “HEM” in following and processing data of clinical drug trials in oncology). Zbornik sažetaka 2. Kongres Medicinske Informatike, P133, 250-251, 1994
- [49] Ristović Z, Jelić S, Kovčín V, Vučković S, Ribarić B, Vuletić-Mitrović L.: Advantages of the computer program “HEM” in following, processing and analyzing data of chemotherapy trials. (ECCO-8, Paris, 29. Oct. - 2. Nov. 1995), European Journal of Cancer 31 (Suppl. 5); S186, 1995
- [50] Biotalent Canada. Dostupno na: <http://www.biotalent.ca/en/job/clinical-data-manager>
- [51] Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David

Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D. for the BRIM-3 Study Group: Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation (N Engl J Med 2011; 364:2507-2516 June 30, 2011DOI: 10.1056/NEJMoa1103782) Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782>

- [52] Šesterikov M, Kezele K, Ristović Z: Automatsko pretraživanje slobodnog teksta u oblasti malignoma dojke. Zbornik radova I kongresa medicinske informatike Jugoslavije (6.-8.decembra 1990.) 499-504, 1990
- [53] Udruženje zdravstvenih informatičara Srbije. Dostupno na: <http://www.uizs.org.rs/docs/Analiza%20IZIS%20-%20maj%202014.pdf>

## 9. Prilog

### Šifarnik Tabele OPSTI

POLJE	ZNAČENJE	VREDNOSTI
OpstiID		AutoNumber
Prezimelme	Ime i prezime	Tekst
MaticniBroj	Maticni broj pacijenta	
BrojIstorije	Broj istorije bolesti	Tekst
Pol	Pol	Muško Žensko
DatumRodjenja	datum rođenja	Datum
UlicaBroj	Adresa stanovanja	Tekst
MestoStanovanja		Tekst
Telefon	Telefon	Tekst
DatumPrimarneDG	Datum postavljanja I dg	Datum
GodinaPrimarneDG	ako postoji datum onda se izracunava, a ako ne postoji unos	Broj
UstanovaPrveDG	Gde je Postavljena I dg	Tekst
PrimarnaDGTekst	Prva dijagnoza	Tekst
PerformansStatus	inicijalni PS po ECOG	0-potpuno aktivan i pokretan 1-sposoban za lakši rad 2-u krevetu manje od 50% vremena 3-u krevetu više od 50% vremena 4-potpuno nepokretan 5-umirući pacijent NA-Nepoznato
Duplex	Duplex tumor	da, ne
DuplexText	Opos duplex tumora	Tekst
LokPrimMel	Prva lokalizacija prvog melanoma	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
LokPrimMelLicePoglavinaVrat	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne

<b>POLJE</b>	<b>ZNAČENJE</b>	<b>VREDNOSTI</b>
LokPrimMelGornjiEkstremiteti	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne
LokPrimMelDonjiEkstremiteti	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne
LokPrimMelTrup	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne
LokPrimMelSluzokoza	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne
LokPrimMelOko	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne
LokPrimMelNepoznata	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne
LokPrimMelOstalo	Prva lokalizacija prvog melanoma	da, ne
LokPrimMelOstaloTekst	Prva lokalizacija prvog melanoma	Tekst
LokPrimMelNevus	Lokalizacija primarnog melanoma na nevusu	1 - Melanom na nevusu 2 - Melanom za sebe, novonastali NA-nepoznato
KlinickiT	Klinicki T u TNM klasifikaciji	0-T1S (in sity) T1a T1b T2a T2b T3a T3b T4a T4b
KlinickiN	Klinicki N u TNM klasifikaciji	0-N0 1-N1 2-N2 3-N3
KlinickiM	Klinicki M u TNM klasifikaciji	0-M0 1-M1
PrimMelClarc	Dubina invazije prim.tumora prema Clarku	1: Clark I 2: Clark II 3: Clark III 4: Clark IV 5: Clark V



POLJE	ZNAČENJE	VREDNOSTI
PrimMelBreslow	Debljina tumora prim.tumora prema Breslowu (mm)	1: I( ≤ 0.75 mm) 2: II(0.76-1.50 mm) 3: III(1.51-4.00 mm) 4: IV(≥ 4.01 mm)
PrimMelUlceracija	Ulceracija primarnog tumora	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
KlinickiStadijum	<b>Klinički stadijum bolesti</b>	<p>klinicki stadijum 0-TONOM0 (Tis, N0, M0)</p> <p>1-klst=1 1.1.IA: T1aN0M0 1.2-Ib: T1ab0M0 ili T1bN0M0</p> <p>2-klst=2 2.1-IIa: T2bN0M0 ili T3aN0M0 2.2-IIb: T3bN0M0 ili T4aN0M0 2.3-IIc: T4bN0M0</p> <p>3-III: any T, N&gt;0, M0</p> <p>4-IV: any T, any N, M=1</p>
ResektabilniNodusi	Zahvacene Igl	0-nisu zahvaceni 1-zahvaceni, resektabilni 2-zahvaceni, Neresektabilni NA-nepoznato
PrimMelLvi	Limfnovaskularna invazija	0-ne, 1-da, NA-bez podataka
PrimMelHP	Histopatoloski pottip primarnog melanoma	1-nodularni 2-lentigo maligna 3-akralni lentiginozni 4-superficialno sireci 5-ostali
InicijalneMeta	Inicijalne udaljene meta	0-ne, 1-da, NA-nepoznato

<b>POLJE</b>	<b>ZNAČENJE</b>	<b>VREDNOSTI</b>
InicMetaKozaPotkozno	Inicijalne meta	da,ne
InicMetaPluca	Inicijalne meta	da,ne
InicMetaJetra	Inicijalne meta	da,ne
InicMetaCNS	Inicijalne meta	da,ne
InicMetaKosti	Inicijalne meta	da,ne
InicMetaGastro	Inicijalne meta	da,ne
InicMetaOstalo	Inicijalne meta	da,ne
InicMetaOstaloTxt	Inicijalne meta	Tekst
PrethodnoLecenje	Prethodno lecenje (do 1.1.2011.)	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
PrethodnoLecenjeHir	Hirursko prethodno lecenje	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
IORsbiopsija	Inicijalna biopsija IORS-u	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
IORssentinelBiopsija	Inicijalna Sentinel biopsija IORS-u	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
IORssentinelBiopsijaPozitivnost	Inicijalna Sentinel biopsija IORS-u-pozitivnost	1-pozitivna, NA-nepoznato
PrethodnoLecenjeHirTekst	Hirursko prethodno lecenje-tekst (do 1.1.2011.)	Tekst
PrethodnoLecenjeHem	Hemio prethodno lecenje(do 1.1.2011.)	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
PrethodnoLecenjeHemTekst	Hemio prethodno lecenje-tekst	Tekst
PrethodnoLecenjeRt	RT prethodno lecenje	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
PrethodnoLecenjeRtTekst	RT prethodno lecenje-tekst (do 1.1.2011.)	Tekst
PrethodnoLecenjeNapomena	Prethodno lecenje-napomena	Tekst
Dermatoskopija	Inicijalna dermatoskopija	0-ne, 1-da, na IORSu, 2-da, van IORSa, NA-nepoznato
Ldh	Inicijalni LDH	0-ne, 1-da, na IORSu, 2-da, van IORSa, NA-nepoznato
LdhVrednost	Inicijalni LDH	vrednost inicijalnog LDH, NA-nepoznato
S100	Inicijalni S 100	0-ne, 1-da, na IORSu, 2-da, van IORSa, NA-nepoznato
DijagnostikaNapomena	Inicijalna dijagnostika na IORSu-napomena	Tekst
Egzitus	Pacijent je egzitirao	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
DatumEgzitusa	Datum egzitusa	Datum
RazlogEgzitusa	Razlog egzitusa	1-osnovno oboljenje 2-neželjeni događaj ili komplikacija terapije 3-drugo, nezavisno od terapije i osnovne bolesti 4-nepoznat uzrok
RazlogEgzitusaTxt	Razlog egzitusa - tekst	Tekst

## Šifarnik Tabele LECENJE

POLJE	ZNACENJE	VREDNOSTI
LecenjeID		AutoNumber
OpstiID	veza sa tabelom Opsti	Number
PrezimeIme	Ime i prezime	Tekst
MaticniBroj	Maticni broj pacijenta	tekst-13 karaktera
BrojIstorije	Broj istorije bolesti	Tekst
RedniBrojLecenja	Redni broj lečenja ovog pacijenta	Number
KonzilijumKontrola	Promena terapije po odluci konzilijuma ili uput za stacionar sa kontrole	1-Konzilijum 2-Uput iz ambulante u stacionar
Upuceniz	Odakle je pacijent upućen na IORS	1-Doma zdravlja 2-Druge ustanove 3-IORS-a NA-Nepoznato
RazlogLecenjaIORS	Razlog lecenja na IORSu	1-prvi pregled 2-prikaz konzilijumu posle operacije 3-promena lečenja zbog progresije bolesti NA-nepoznato
RazlogDolaskaTekst	Razlog lecenja na IORSu	Tekst
DatumPromeneLecenja	Datum konzilijuma ili datum kontrole kada je upucen u stacionar	Datum
OdlukaPacijentUpucen	Konzilijarna odluka: kontrola/lečenje/nega	1-Lecenje, IORS 2-lečenje, regionalni centar 3-Kontrola, IORS 4-Kontrola, regionalni centar 5-Simptomatska terapija
StanjeOsnovnogOboljenja	StanjeOsnovnogOboljenja	NED-Bez znakova bolesti CR- Kompletna remisija PR –Parcijalna remisija SD-Stabilizacija bolesti PD-Progresija bolesti

POLJE	ZNACENJE	VREDNOSTI
NoviKlinickiStadijum	Novi Klinički stadijum bolesti (restejdžing)	klinicki stadijum 0-TONOMO (Tis, NO, M0)  1-klst=1 1.1.IA: T1aNOM0 1.2-Ib: T1abOM0 ili T1bNOM0  2-klst=2 2.1-IIa: T2bNOM0 ili T3aNOM0 2.2-IIb: T3bNOM0 ili T4aNOM0 2.3-IIc: T4bNOM0  3-III: any T, N>0, M0  4-IV: any T, any N, M=1
PerformansStatus	Performans Status po ECOG skali	0-Potpuno aktivan i pokretan 1-Sposoban za laki rad 2-U krevetu manje od 50% vremena 3-U krevetu vise od 50% vremena 4-Potpuno nepokretan 5-Umirući pacijent
NovaPromena	Nova promena	da, ne
LokRec	Lokalni recidiv	da, ne
PdPostojecaMeta	Progresija postojeće meta	da, ne
NovaMeta	Nova udaljena meta	da, ne
NovaMetaKozaPotkozno	Nova udaljena Meta - KozaPotkozno	da,ne
NovaMetaPluca	Nova udaljena Meta - Pluca	da,ne
NovaMetaJetra	Nova udaljena Meta - Jetra	da,ne
NovaMetaCNS	Nova udaljena Meta - CNS	da,ne
NovaMetaKosti	Nova udaljena Meta - Kosti	da,ne
NovaMetaGastro	Nova udaljena Meta - Gastro	da,ne
NovaMetaOstalo	Nova udaljena Meta - Ostalo	da,ne

<b>POLJE</b>	<b>ZNACENJE</b>	<b>VREDNOSTI</b>
NovaMetaOstaloTekst	Nova udaljena Meta - OstaloTekst	Tekst
Napomena	Napomena	Tekst
SubkutaniDepozit	Subkutani Depozit	da,ne
OperacijaSubkutanogDepozita	Primarno lecenje-tip operacije	0-bez ove intervencije, 1-ekstirpacija, NA-nepoznato
HirLecenje	Konzilijarna odluka-Hirursko lecenje	da, ne
DatumOperacije	datum operacija	Datum
TipAnestezije	tip anestezije	1-lokalna, 2-opsta, NA-nepoznato
TipOperacije	tip operacije	1-ekscizija, 2-ekscizija+disekcija, 3-disekcija, NA-nepoznato
SentinelBiopsija	Primarna sentinel biopsija	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
SentinelBiopsijaPoz	Primarna sentinel biopsija-pozitivna/negativna	0-negativna, 1-pozitivna, NA-nepoznato
PalijativnaHirurgija	Palijativna hirurgija	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
NapomenaHirurgijaTxt	Napomena u vezi hirurgije	Tekst
KomplikacijeHirurgija	Komplikacije hirurgije	da, ne
KomplikacijeHirurgijaTxt	Komplikacije hirurgije - tekst	Tekst
HemLecenje	Konzilijarna odluka-Hemio lecenje	da, ne
DatumPocetkaHem	Datum pocetka hemioteraopije	Datum
VrstaHem	vrsta sprovedene hemioterapije	1-DTIC, 2-DTIC-CBDCA , 3-VLB-BLM-CDDP
VrstaHemTxt	Doza lekova-tekst	Tekst
BrCikHem	Hemio th-broj primljenih ciklusa	Broj
PrekidHem	Primarna hemio th - prekid terapije	0-bez prekida, 1-prekid, NA-nepoznato
OdgovorHem	hemioterapijski odgovor	NED-Bez znakova bolesti CR- Kompletna remisija PR –Parcijalna remisija SD-Stabilizacija bolesti PD-Progresija bolesti

POLJE	ZNACENJE	VREDNOSTI
RazlogPrekidaHem	Primarna hemio th - razlog prekida terapije	1. Progresija bolesti 2. Stabilizacija bolesti 3. Kompletna remisija 4. Maksimalan broj ciklusa pri parcijalnoj remisiji 5. Toksicitet hemioterapije 6. Komplikacije radioterapije 7. Pojava oboljenja za koje je kontraindikovana terapija 8. Komorbiditeta 9. Odbija dalje lečenje 10. Izgubljen iz pracenja 11. Nema lekova 12. Smrt nevezana za terapiju i osnovno oboljenje 13. Smrt vezana za osnovno oboljenje 14. Smrt vezana za terapiju 15. Ostalo _____
Toksicnost	Toksicnost hemioterapije	da,ne
ToksicnostTxt	Toksicnost hemioterapije-tekst	Tekst
NapomenaHemTxt	Napomena	Tekst
Retreman	Sproveden retreatman	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
RtLecenje	Konzilijarna odluka-RT lečenje	da/ne
NapomenaRtTxt	Napomena	Tekst

## Šifarnik Tabele KONTROLA

POLJE	ZNACENJE	VREDNOSTI
KontrolaID		AutoNumber
LecenjeID	veza sa tabelom Lečenje	Number
PrezimeIme	Ime i prezime	Tekst
MaticniBroj	Maticni broj pacijenta	
BrojIstorije	Broj istorije bolesti	Tekst
BrojKontrolePoOvomLecenju	Redni broj kontrole po ovom lečenju (unutar istog lečenja)	Number
DatumKontrole	Datum kontrole	Datum
StanjeOsnovnogOboljenja	Prva lokalizacija prvog melanoma	NED-Bez znakova bolesti CR- Kompletna remisija PR –Parcijalna remisija SD-Stabilizacija bolesti PD-Progresija bolesti
PerformansStatus	Performans status po ECOG skali	0-Potpuno aktivan i pokretan 1-Sposoban za laki rad 2-U krevetu manje od 50% vremena 3-U krevetu vise od 50% vremena 4-Potpuno nepokretan 5-Umirući pacijent
UZ	Dijagnostika - UZ	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
CT	Dijagnostika - CT	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
MRI	Dijagnostika - MR	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
PET	Dijagnostika - PET	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
RtgGrudnogKosa	Dijagnostika - RTG grudnog kosa	
derm	Inicijalna dermatoskopija	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
KKS	Kompletna krvna slika	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
lab	Laboratorijske analize	0-ne, 1-da, NA-nepoznato

POLJE	ZNACENJE	VREDNOSTI
ldh	Dijagnostika - LDH	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
LdhVrednost	LDH - vrednost	broj, NA-nepoznato
BRAF	Braf test	pozitivan negativan nije radjen
NovaPromena	Prisustvo nove promene	0-ne, 1-da, NA-nepoznato
LokRec	lokalni recidiv	da, ne
LokRecTekst	lokalni recidiv-tekst	Tekst
PdPostojecaMeta	Progresija postojece meta	da, ne
PdPostojecaMetaTekst	Progresija postojece meta	Tekst
NovaMeta	Nova udaljena meta	da, ne
NovaMetaTxt	Nova udaljena meta-tekst	Tekst
NovaMetaKozaPotkozno	Nova udaljena Meta - KozaPotkozno	da,ne
NovaMetaPluca	Nova udaljena Meta - Pluca	da,ne
NovaMetaJetra	Nova udaljena Meta - Jetra	da,ne
NovaMetaCNS	Nova udaljena Meta - CNS	da,ne
NovaMetaKosti	Nova udaljena Meta - Kosti	da,ne
NovaMetaGastro	Nova udaljena Meta - Gastro	da,ne
NovaMetaOstalo	Nova udaljena Meta - Ostalo	da,ne
NovaMetaOstaloTekst	Nova udaljena Meta - OstaloTekst	Tekst
PacijentUpucen	Gde je dalje pacijent upućen?	1-Lecenje, IORS 2-lecenje, regionalni centar 3-Kontrola, IORS 4-Kontrola, regionalni centar 5-Simptomatska terapija
NarednaKontrola	Za kada je zakazana sledeća kontrola?	Datum
Napomena	Napomena	Tekst