

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
СА ПРИВРЕМЕНИМ СЕДИШТЕМ У
КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Александар В. Антонијевић

**ЕПИДЕМИОЛОШКЕ ЗНАЧАЈНОСТИ
МАЛИГНИХ НЕОПЛАЗМИ НА
КОСОВУ И МЕТОХИЈИ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2017

UNIVERSITY OF PRISTINA
TEMPORARY SETTLED IN
KOSOVSKA MITROVICA

FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar V. Antonijević

**EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCES OF
MALIGNANT DISEASE ON
KOSOVO I METOHIJA**

Doctoral Dissertation

Косовска Митровица, 2017

Ментор: Доц. др Наташа Ранчић, Медицински факултет Ниш

Чланови Комисије за одбрану докторске дисертације:

1. Доц. др Јасмина Стевановић – Медицински факултет Приштина – Косовска Митровица, председник
2. Проф. др Милан Парлић – Медицински факултет Приштина – Косовска Митровица, члан
3. Доц. др Наташа Ранчић – Медицински факултет Ниш, ментор, члан
4. Проф. др Бранислав Тиодоровић – Медицински факултет Ниш, члан
5. Проф. др Момчило Мирковић – Медицински факултет Приштина – Косовска Митровица, члан

Датум одбране:

Резиме

Увод. Малигне неоплазме су други узрок умирања становништва у развијеним земљама и први узрок умирања у земљама у развоју. Циљ истраживања био је утврђивање основних епидемиолошких карактеристика малигних неоплазми у српском и неалбанском становништву на територији Аутономне Покрајине (АП) Косово и Метохија (КиМ). Материјал и метод. Примењена је дескриптивна епидемиолошка студија. Ретроспективно су анализирани подаци за период 2004-2013. године. Примењена је регресиона анализа и израчунаван је линеарни тренд. Резултати: У посматраном периоду од 2004 - 2013. године укупно је забележено 1708 новооболелих од малигних неоплазми 1027 (60%) мушкараца и 681 (40%) жена. Просечна годишња нестандардизована стопа инциденције износила је 117,92 на 100 000 становника. Утврђен је статистички значајан пораст тренда годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигних неоплазми у српском и неалбанском становништву ($y=8,184x+72,91$, $R^2=0,808$). Пораст нестандардизованих стопа инциденције био је статистички значајан ($y=11,85x+105,6$, $R^2=0,808$). Постоји континуиран пораст нестандардизованих стопа инциденције код мушкараца и он је статистички значајан ($y=7,957x +58,93$, $R^2=0,793$). Статистички значајан пораст тренда инциденције утврђен је и код жена ($y=3,897x+46,66$, $R^2=0,778$). Највећи број новооболелих био је старости од 50 до 69 година. Старији од 69 година су чинили једну трећину свих новооболелих, а мање од 1% чинили су млађи од 19 година. На првом месту као узрок оболевања од малигних неоплазми становништва био је немеланомски рак коже са учешћем од 17,8%, на другом рак плућа са 11,8% и на трећем рак мокраћне бешике са 10,3%. Највећи број новооболелих био је са територије јужног дела АП КиМ 579(33,9%), затим следе Косовска Митровица 397(23,2%), Лепосавић 373(21,8%), Звечан 206(12,1%) и Зубин Поток 153(9%). Укупно је умрло 1108 особа, 591 (53,34%) мушкараца и 517 (46,66%) жена. Просечна годишња нестандардизована стопа морталитета износила је 76,5 на 100 000 становника. Водећи узроци умирања мушкараца били су рак плућа, рак дебелог црева и рак простате, а жена рак дојке, рак грлића материце и рак дебелог црева. Утврђен је статистички значајан пораст тренда морталитета малигних

неоплазми ($y=5,7659x+44,789$, $R^2=0,9025$). Статистички значајан пораст тренда морталитета утврђен је и код мушкараца ($y=4,745x+33$, $R^2=0,863$) и код жена ($y=3,606x+31,86$, $R^2=0,92$). Закључак. Ово је прва епидемиолошка студија малигнух неоплазми у српском и неалбанском становништву на територији АП КиМ, после 1999. године. У периоду 2004-2013. утврђен је континуирани пораст броја новооболелих мушкараца и жена и забележен је статистички значајан пораст трендова нестандардизованих стопа инциденције и морталитета. Трендови инциденције и морталитета показују тенденцију раста и у наредном периоду. Мушкарци су у просеку 1,5 пута више оболевали од жена. Немеланомски рак коже био је први узрок оболевања, затим рак плућа и рак мокраћне бешике. Водећи узроци умирања мушкараца били су рак плућа, рак дебелог црева и рак простате. Жене су највише умирале од рака дојке, рака грлића материце и рака дебелог црева. Неопходно је формирање регистра за рак за АП КиМ као и хитно спровођење мера примарне и секундарне превенције, спровођење скрининга у циљу смањивања преваленције фактора ризика за малигне неоплазме и смањивање морталитета становништва.

Кључне речи: малигне неоплазме, инциденција, морталитет, тренд

Summary

Introduction. Malignant diseases are the second cause of death worldwide. The objective of the study was to determine basic epidemiological features of malignant disease in serbian and nonalbanic population on the territory of autonomus province Kosovo i Metohija in the period 2003-2014. **Matherial and Method.** Descriptive study was done. Data were retrospective analysed for the 10 years period. Linear regression was used for the analysis of incidence and mortality trends during the observed period. **Results.** A total number of 1708 new cases was noticed (1027 in males and 681 in females). The men represented 60% of all the persons and the women 40%. The men to women ratio was 1,5:1. The average annual non standardized incidence rate was 117,92 per 100 000 inhabitants. A statistically significant trend of annual nonstandardized incidence rates was determined ($y=8,184x=72,91$, $R^2=0,808$). There was a statistically significant increased incidence trend in males ($y=11,85x+105,6$, $R^2=0,808$). A statistically significant trend of annual nonstandardized incidence rates ($y=3,897x+46,66$, $R^2=0,778$) was determined in females. Most cases were aged 50–69 (58,3%) and less than 11% below the age of 19. The most common cancers were non-melanoma skin cancer which represented 17,8%, lung cancer represented 11,8% an urriinary blader represented 10,3%. Lung cancer was the most common in males, accounting for almost (16,07%). The breast cancer was the most common cancer diagnosed in females accounting for a quarter (20,2%) of all cases diagnosed. There were the highest number of new cases on the territory of the south part of the province Kosovo and Metohia 579(33,9%), followed by municipalities from the northern part of Kosovo and Metohia, Kosovska Mitrovica 397 (23,2%), Leposavić 373 (21,8%), Zvečan 206 (12,1%) and Zubin Potok 53 (9%). A total number of 1108 persons died. The men represented 53,34% and women 46,66%. The average annual mortality rate was 76,5 per 100 000 inhabitants. A significantlly statistical increased trend of mortality rates was determined ($y=5,7659x+44,789$, $R^2=0,9025$). There was a statistically significant increase of mortality trend both in males ($y=4,745x+33$, $R^2=0,863$) and females ($y=3,606x+31,86$, $R^2=0,92$). **Conclusion.** This is the first epidemiological study of malignant diseases in serbian and nonalbanic population on the territory of autonomus province Kosovo and Metohia, after the 1999th. In a 10 years period there were a statistically significant increase of trends in nonstandardized incidence and

mortality rates. The most common types of cancer were non-melanoma skin cancer, lung and urinary bladder cancer both in males and female. Measures of primary and secondary prevention are necessary.

Key words: malignant disease, incidence, mortality, trend

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Распрострањеност и учесталост малигних неоплазми у свету.....	2
1.2. Распрострањеност и учесталост малигних неоплазми у централној Србији.....	8
1.3. Распрострањеност и учесталост на Косову и Метохији (српско и неалбанско становништво).....	12
1.4. Тренд инциденције и морталитета малигних неоплазми у свету.....	12
1.5. Демографске карактеристике оболелих.....	13
1.5.1. Пол.....	13
1.5.2. Узраст.....	15
1.5.3. Расна/етничка/верска припадност.....	15
1.6. Етиологија тумора.....	18
1.6.1. Генетски механизми канцерогенезе.....	22
1.6.2. Онкогени.....	22
1.6.3. Тумор супресор гени.....	24
1.6.3.1. Генетичке промене у ћелијама рака.....	25
1.7. Фактори ризика.....	27
1.7.1. Генетски фактори.....	28
1.7.2. Начин живота и фактори спољашње средине.....	30
1.7.3. Пушење.....	30
1.7.4. Исхрана.....	31
1.7.4.1. Унос масти.....	31
1.7.4.2. Унос меса.....	32
1.7.4.3. Укупан калоријски унос.....	32
1.7.4.4. Унос воћа и поврћа.....	32
1.7.4.5. Витамини и минерали.....	33
1.7.4.6. Гојазност и физичка неактивност.....	33
1.7.4.7. Адитиви у храни.....	33
1.7.4.8. Алкохол.....	33
1.7.5. Инфективни агенси.....	34

1.7.5.1. Бактерије.....	34
1.7.5.2. Вируси.....	34
1.7.5.3. Паразити.....	35
1.7.6. Репродуктивно и сексуално понашање, егзогени фактори.....	35
1.7.7. Професија.....	36
1.7.7.1. Физички агенси.....	36
1.7.7.2. Респирабилна прашина и влакна.....	36
1.7.7.3. Метали и једињења метала.....	36
1.7.7.4. Горива, фосилна горива и њихови производи.....	37
1.7.7.5. Остали.....	38
1.7.8. Аерозагађење.....	38
1.7.9. Лекови.....	39
1.7.10. Јонизујуће и нејонизујуће зрачење.....	39
1.8. Дефиниција малигних болести.....	40
1.8.1. Класификација по степену диференцијације (градус).....	43
1.8.2. Класификација према стадијуму тумора.....	43
1.9. Клиничка слика.....	44
1.10. Дијагностика малигних неоплазми.....	46
2. ЦИЉ РАДА.....	49
3. ХИПОТЕЗЕ.....	50
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	51
4.1. Статистичка обрада података.....	52
5. РЕЗУЛТАТИ.....	54
5.1. Оболевање мушкараца од малигних неоплазми у периоду 2004-2013. године.....	73
5.2. Оболевање жена од малигних неоплазми у периоду 2004-2013. године...78	
5.3. Умирање од малигних неоплазми на територији АП КиМ у периоду 2004-2013. године.....	84
6. ДИСКУСИЈА.....	92
7. ЗАКЉУЧАК.....	111
8. ЛИТЕРАТУРА.....	112

1. УВОД

Малигне неоплазме или малигни тумори представљају групу од неколико стотина болести различите локализације, морфологије, клиничке слике и прогнозе. Карактеришу се прогресивним, неконтролисаним растом структурално и функционално измењених ћелија, разарањем ткива у коме су настали и каснијим метастазирањем, ширењем малигних ћелија путем крви и лимфе у друге (удаљене) органе (1).

Према проценама Међународне агенције за истраживање рака International Agency for Research on Cancer (IARC), у 2012. години регистровано је 12,7 милиона новооболелих од малигних неоплазми, широм света. Од укупног броја новооболелих 5,6 милиона било је из економски високо развијених земаља а 7,1 милиона из земаља у развоју. Процењује се да је од рака умрло у 2008. години 7,6 милиона особа (око 21,000 дневно) и да је 2,8 милиона умрло у развијеним земаљама а 4,8 милиона у земаљама у развоју (2,3).

Процењује се да ће до 2030. године број новооболелих порастати на 21,4 милиона а број умрлих од последица малигних неоплазми достићи ће број од 13,2 милиона. Растући тренд оболевања од малигних неоплазми повезан је са порастом броја старог становништва, падом умирања од заразних болести (у незразвијеним земаљама пре свега) као и са смањеним умирањем одојачади у сиромашним земаљама, али и смањеним умирањем од кардиоваскуларних болести (у појединим високо развијеним земаљама), као и са порастом инциденције одређених малигних тумора, у првом реду плућа и дојке (4).

Инциденција малигних неоплазми расте у целом свету, али постоје велике разлике и неједнакости између развијених и богатих земаља, земаља у развоју и сиромашних земаља. Инциденција је висока у наразвијеним земаљама света али је висок и морталитет због недостатка у раном откривању, скринингу и лечењу (5).

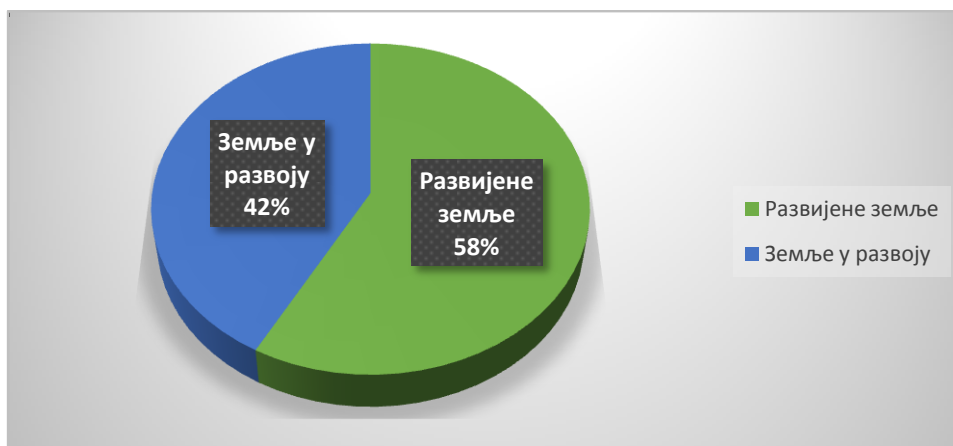
У развијеним земаљама малигне неоплазме су други по учесталости узрок умирања а у земаљама у развоју први. Малигне неоплазме су у многим земаљама најчешћи узрок превременог умирања становништва (6). Малигне неоплазме имају економски значај јер изазивају велика материјална издавања и трошења како породице оболелог тако и здравственог система за лечење (7).

1.1. Распрострањеност и учесталост малигних неоплазми у свету

У 2000. години 46,5% новооболелих живело је у развијени земљама света а 53,5% у неразвијени земљама (8). У 2012. години 58% свих новооболелих од малигних неоплазми регистровано је у развијеним земљама, док је 42% новооболелих регистровано у земљама у развоју (9). Стандардизоване стопе инциденције биле су приближно два пута више у развијеним земљама света у односу на неразвијене земље. Око 10% светског становништва оболева од малигних неоплазми пре 65. године живота (10).

Стопе инциденције и морталитета највише су у Аустралији и Новом Зеланду, Северној Америци и западној Европи, а најниже у западној Африци. У свету је 2012. године регистровано 14,1 милион новооболелих, док је 8,2 милиона људи умрло од малигних неоплазми, у поређењу са 12,7 милиона новооболелих и 7,6 милиона умрлих у 2008. години (слика 1). У 2012. години 58% свих новооболелих од малигних неоплазми регистровано је у развијеним земљама, док је 42% новооболелих регистровано у земљама у развоју (графикон1) (11,12).

Графикон 1. Дистрибуција новооболелих од малигних неоплазми у свету у 2012. години.



Извор: International Agency for Research on cancer, IARC, World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012

Међу новооболелима од малигних неоплазми најчешће су биле дијагнозе: рак плућа (1,8 милиона новооболелих, 13% свих малигних тумора), рак дојке (1,7 милиона новооболелих, 11,9% свих малигних тумора) и рак дебелог црева (1,4 милиона 9,7% свих малигних тумора) (графикон 2).

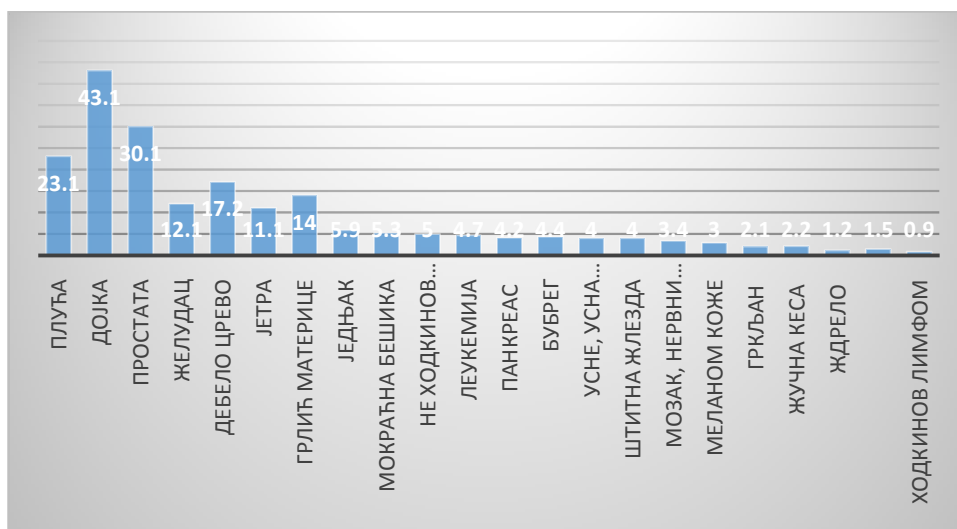
Међу умрлима од малигних неоплазми најчешћи узроци смрти били су: рак плућа (1,6 милиона, 19,4% свих малигних тумора), рак јетре (0,8 милиона, 9,1%), и рак желуца (0,7 милиона, 8,8%) (табела1).

Табела 1. Инциденција и морталитет од малигних тумора у свету у 2012. години

Малигне неоплазми	Инциденција		Морталитет	
	Број	%000	Број	%000
Све локализације	14067894	182.0	8201575	102.4
Плућа	1824701	23.1	1589925	19.7
Дојка	1671149	43.1	521907	12.9
Простата	1094916	30.1	307481	7.8
Желудац	951594	12.1	723073	8.9
Дебело црево	1360602	17.2	693933	8.3
Јетра	782451	11.1	745533	9.5
Грлић материце	527624	14.0	265672	6.8
Једњак	455784	5.9	400169	5.0
Мокраћна бешика	429793	5.3	165084	1.9
Не Ходкинов лимфом	385741	5.0	199670	2.5
Леукемија	351965	4.7	265471	3.4
Панкреас	337872	4.2	330391	4.0
Бубрег	337860	4.4	143406	1.8
Усне, усна шупљина	300373	4.0	145353	1.9
Штитна жлезда	298102	4.0	39771	0.5
Мозак, нервни систем	256213	3.4	189382	2.5
Меланом коже	232130	3.0	55488	0.7
Гркљан	156877	2.1	83376	1.1
Жучна кеса	178101	2.2	142823	1.7
Ждрело	86691	1.2	96105	1.3
Мултипли мијелом	114251	1.5	80019	1.0
Хоџкинов лимфом	65950	0.9	25469	0.3

Извор: International Agency for Research on cancer, IARC, World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012

Графикон 2. Дистрибуција најчешћих локализација малигнух тумора у 2012. години

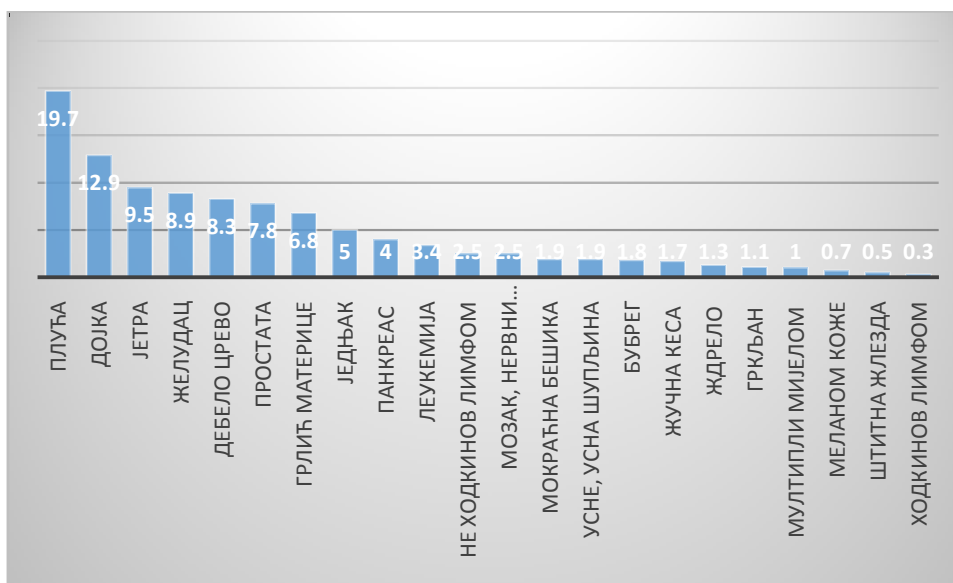


Извор: International Agency for Research on cancer, IARC, World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012

Посматрајући све регионе света заједно, може се уочити да су мушкарци најчешће обољевали од малигнух тумора плућа, простате, дебелог црева, желуца и јетре, док су код жена најчешћи били малигни тумори дојке, дебелог црева, плућа, грлића материце и желуца.

Најчешћа малигна неоплазма у свету у 2012. години био је рак дојке (6,3 милиона преживелих до 5 година након постављања дијагнозе. У 2012. години дијагностиковно је 1,3 милиона новооболелих од рака дојке. Од 2008. године инциденција рака дојке се повећала за 13%, док се морталитет од ове болести повећао за 14%.

Графикон 3: Број умрлих од малигнух тумора у свету: заступљеност (%) најчешћих локализација, у 2012. години



Извор: International Agency for Research on cancer, IARC, World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012

Стопа морталитета код мушкараца у 2012. години од малигнух неоплазми износила је 126/100 000 мушкараца а код жена 83/100 000 жена. Док су мушкарци најчешће умирали од малигнух тумора плућа, простате и дебелог црева, код жена су најчешћи узроци смрти били тумори дојке, дебелог црева и плућа. Рак дојке је најчешћи узрок смрти код жена (522 000 смртних случајева у 2012. години) и најчешће дијагностикована малигна неоплазма у женској популацији у 140 од 186 земаља. Рак дојке је водећи узрок смрти у мање развијеним земљама света. На пример, у западној Европи инциденција рака дојке је достигла више од 90 случајева на 100 000 становника у поређењу са 30 случајева на 100 000 у источној Африци (12).

У 2012. години малигне неоплазме биле су узрок смрти 8,2 милиона људи (22,000 људи дневно умрлих од рака) у развијеним земљама, док је у земљама у развоју рак био узрок смрти 5,3 милиона људи (13).

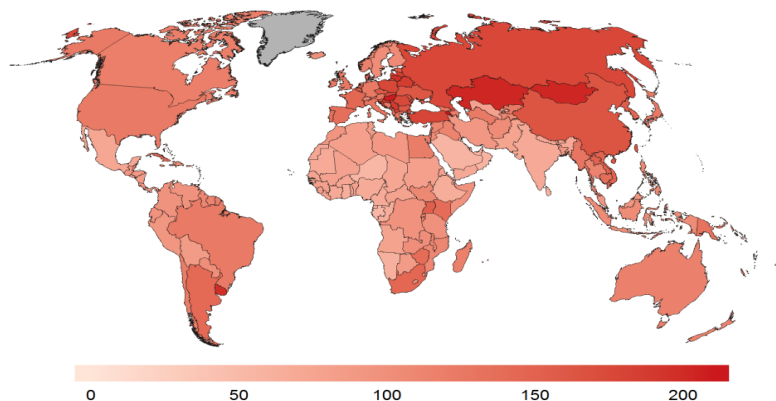
До 2030. године очекује се да ће број новооболелих од малигнух болести достићи од 21,7 милиона, док се очекује да број смртних случајева буде 13,1 милион од малигнух неоплазми. Повећање броја оболелих од малигнух неоплазми

највише се повезује са порастом преваленције фактора ризика пре свега пушење, аерозагађења, физичке неактивности, повећаним уносом високо калоричне хране, порасту инфекција онкогеним вирусима, повећаном излагању јонизујућем зрачењу и друго (14).

У економски развијеним земљама три најчешћа малигна тумора код мушкараца су рак простате, плућа и дебелог црева, а код жена рак дојке, дебелог црева и плућа, док у земљама у развоју најчешћи тумори код мушкараца су рак плућа, јетре и желуца, а код жена су карцином дојке, грлића материце и плућа (15).

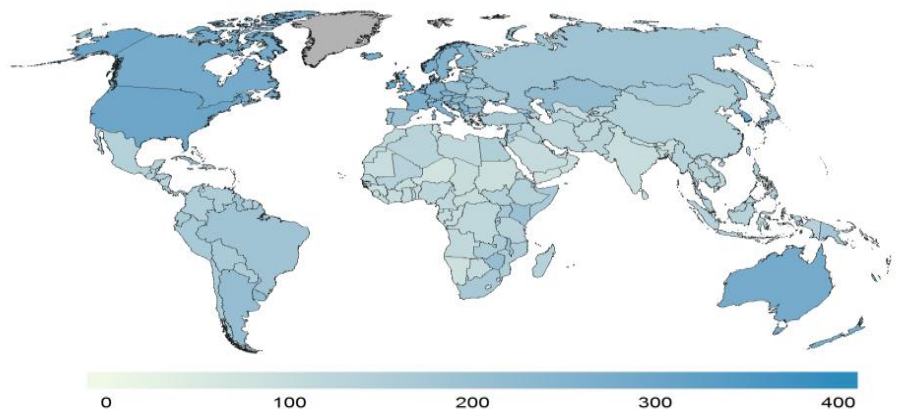
Стопе инциденције малигних неоплазми у 2012. године у мушкој популацији биле су највише у Аустралији и Новом Зеланду (365/ 100 000 становника), а најниже у западној Африци 79/100 000 становника (картограм 1). Највише стопе инциденције код жена забележене су у северној Африци а код мушкараца забележена је у Француској 385/ 100 000, док је највиша стопа инциденције код жена забележена у Данској 328/ 100 000 (16,17).

Картограм 1. Стопе инциденције од свих малигних тумора мушкараца у свету у 2012.години



Извор: International Agency for Research on cancer, IARC, World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012

Картограм 2. Стопе инциденције од свих малигнух неоплазми жена у свету у 2012. години



Извор: International Agency for Research on cancer, IARC, World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012

Стопе морталитета малигнух неоплазми код мушкараца током 2012. године биле су највише у централној и јужној Европи 173/ 100 000, а најниже у западној Африци 68/ 100 000. Највише стопе морталитета забележене су код жена у Меланезији 119/100 000, а најниже у јужној и централној Азији 65/100 000 становника. Стопа морталитета код мушкараца највећа је у високо развијеним земљама 135/100 000, а најнижа у ниско развијеним земљама 87/100000. Код жена стопа морталитета варира од 87/ 100 000 у ниско развијеним до 83 у високо развијеним земљама. Највиша стопа морталитета код мушкараца у Јерменији 210/ 100 000, а код жена у Зимбабвеу 146/100 000 (17).

Више од једне четвртине новооболелих од малигнух неоплазми у 2012. години регистровано је у Европи а у Европи живи једна деветина светске популације (18,19).

У Европи је у 2012. години дијагностиковано 3,4 милиона новооболелих од малигнух неоплазми то 1,8 милиона мушкараца (53%) и 1,6 милиона (47%) жена. Најчешће дијагностикована малигна неоплазма био је рак дојке (13,5% свих малигнух неоплазми), затим рак дебелог црева (13,0%), рак простате (12,1%) и рак плућа (11,9%) (20).

Најчешће дијагностиковани малигни тумори мушкараца били су рак простате (22,8%), рак плућа (15,9%), рак дебелог црева (13,2%) и рак мокраћне бешике (6,5%). Највише заступљени у оболевању од свих малигниј неоплазми жена били су: рак дојке (28,8%), дебелог црева (12,7%), плућа(7,4%) и тела материце (6,1%), (21).

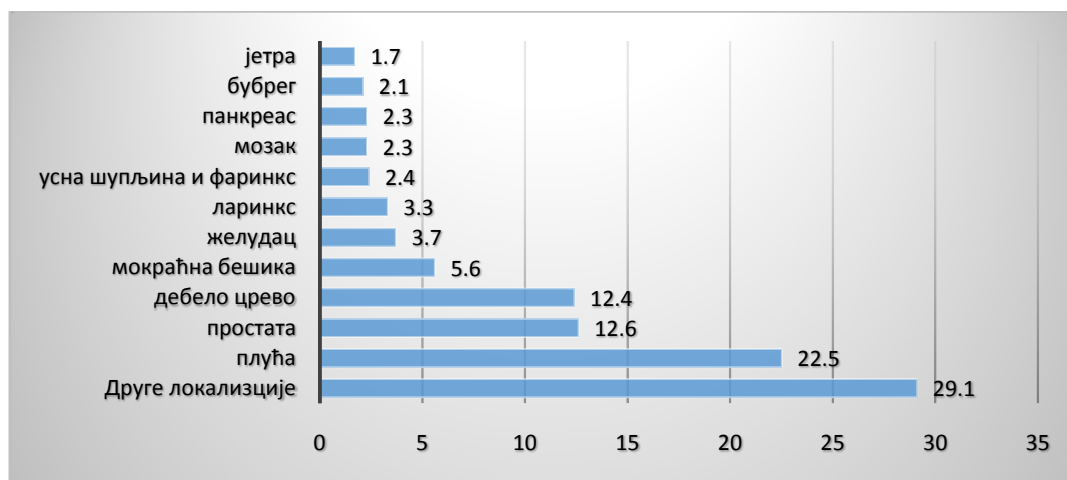
Укупан број умрлих од малигнух неоплазми Европи у 2012. години износио је 1,75 милиона, од чега 56% (976,000) мушкараца и 44% (779,000) жена. Рак плућа као узрок смрти и чинио је 1/5 од укупног броја умрлих и био је најчешћи узрок смрти од рака у Европи у 2012. години, следи рак дебелог црева (12,2%), рак дојке (7,5%) и рак желуца (6,1%). Рак плућа је водећи узрок смрти мушкараца од свих регистрованих малигнух неоплазми (26,1%), на другом месту је рак дебелог црева (11,6%) и рак простате (9,5%). Рак дојке је водећи узрок смрти жена (16,8%), затим рак дебелог црева (13,0%) и рак плућа (12,7%), (22).

Стопа инциденције малигнух неоплазми мушкараца највиша је у северној и западној Европи, код мушкараца у Француској (550/100.000 становника) и код жена у Данској (454/100 000). Најнижа стопа инциденције код оба пола забележена је у јужној Европи у Босни и Херцеговини (254/100.000 код мушкараца, 195/100.000 код жена), у Албанији (263/100.000 мушкараца, 234/100.000 жена) и Грчкој (289/100.000 мушкараца, 192/100 000 жена). Највише стопе морталитета мушкараца забележене су у источној и централној Европи, највише у Мађарској (306), док су највише стопе морталитета жена забележене у Данској. Најниже стопе морталитета малигнух неоплазми у мушкој популацији забележене су у северној Европи, Финској (163/100.000) и Исланду (161/100.000), а код жена у јужној Европи, Португалији (103/100.000) и Шпанији (99/100.000) (23).

1.2. Распрострањеност и учесталост малигнух неоплазми у централној Србији

У централној Србији 2012. године регистровано је 26,218 новооболелих од малигнух неоплазми, од тога 13,860 мушкараца и 12,358 жена. Најчешће примарне локализације код мушкараца биле су рак плућа (22,5%), рак простате (12,6%) и рак дебелог црева (12,4%) (графикон 4).

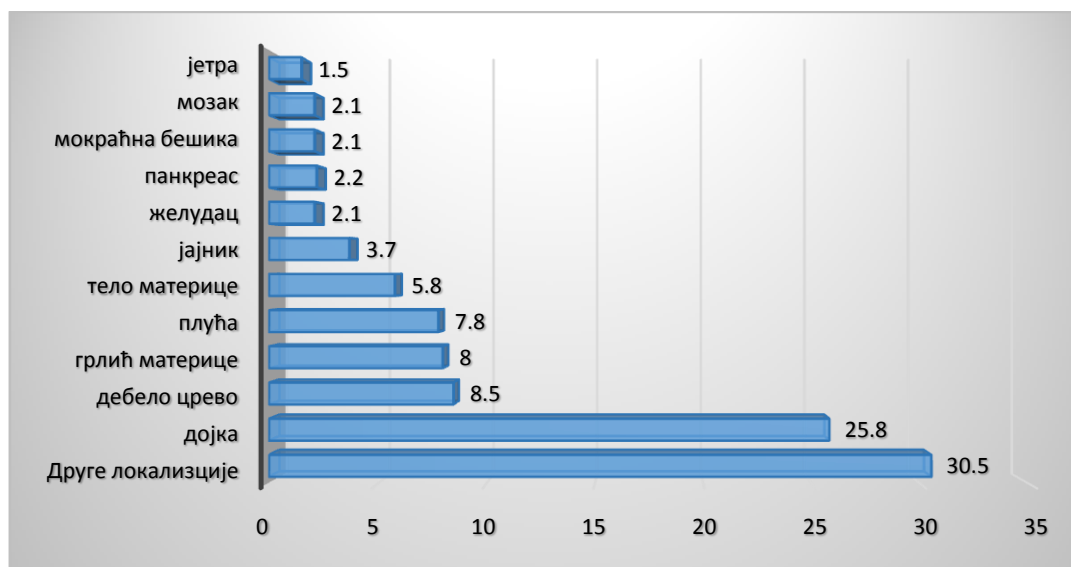
Графикон 4. Водеће локализације малигних тумора у оболевању мушкараца у централној Србији у 2012. години



Извор: Инциденција и морталитет од рака у централној Србији. Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”

Водеће примарне локализације у оболевању жена биле су рак дојке (25,8%), затим рак дебелог црева (8,5%) и рак грлића материце (8,0%), (графикон 5)

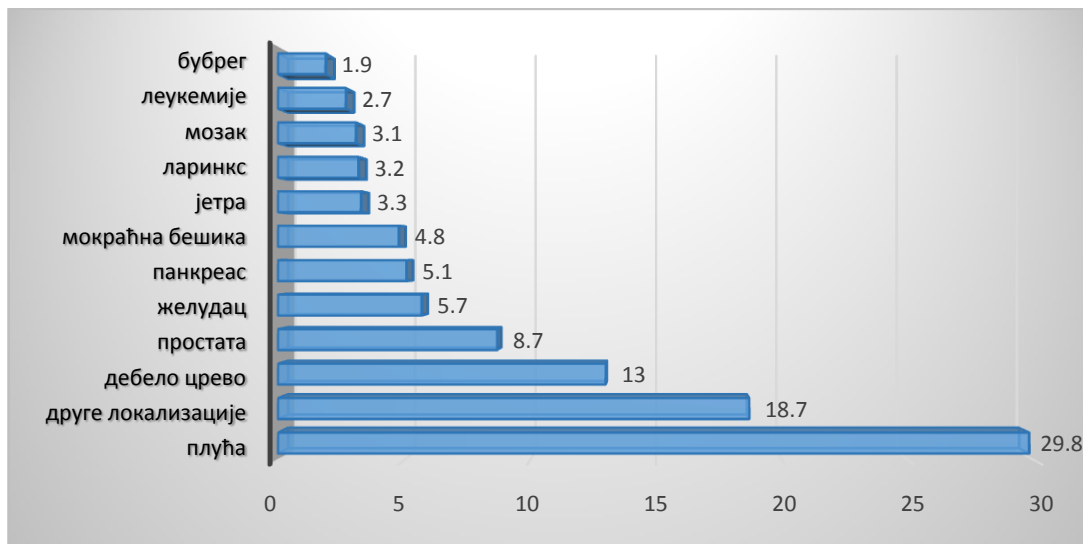
Графикон 5. Водеће локализације у оболевању жена од малигних неоплазми у централној Србији у 2012. години



Извор: Инциденција и морталитет од рака у централној Србији 2012. Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”

Најчешћи узроци смрти мушкараца били су рак плућа (29,8%), затим рак дебелог црева (13%) и рак простате (8,7%) (графикон 6).

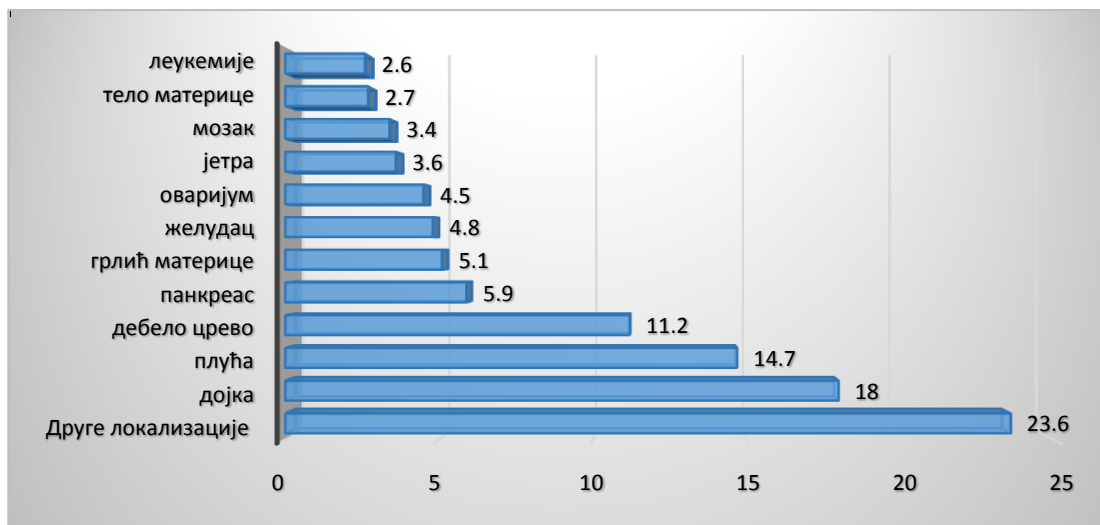
Графикон 6. Водећи малигни тумори као узроци умирања мушкараца у централној Србији, 2012. године



Извор: Инциденција и морталитет од рака у централној Србији. Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”

Водеће локализације у умирању жена биле су рак дојке (18%), затим рак плућа (14,7%) и рак дебелог црева (11,2%), (графикон 7).

Графикон 7. Водеће локализације морталитета жена од малигних неоплазми, централна Србија у 2012. години



Извор: Инциденција и морталитет од рака у централној Србији. Институт за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”

Број новооболелих од рака плућа међу мушкарцима у централној Србији у 2012. години био је 3117 са стандардизованом стопом инциденције од 121,4/100 000, при чему је највиша стандардизована стопа инциденције регистрована у Београду (91,8/100000), затим у Подунавском округу (71,8/100000) и Колубарском округу (66,0/100000). Од рака простате је оболело 1748 људи са стопом од 68/ 100 000, при чему је највиша стандардизована стопа била у Београду (41,80/100.000), затим у Јабланичком округу (35,9/100.000) и Шумадијском округу (33,00/100 000). Од рака дебелог црева 1721 са стопом 67/ 100 000, а највиша је била у Пиротском округу (55,5/100.000), затим у Расинском округу (47,6/100000) и Београду (39,00/100000) (24).

Број новооболелих жена од рака дојке у централној Србији 2012.години износио је 3186, а стандардизованом стопа инциденције била је 117,7 на 100 000. Највиша стопа регистрована је у Београду (93,00/100.000), у Расинском округу (86,2/100.000) и Шумадијском округу (70,00/100.000). Од рака дебелог црева оболело је 1053 жена, утврђена стопа инциденције износила је 50,9 на 100 000 и највиша утврђена стандардизована стопа забележане је у Пиротском округу (51,7/100.000), у Расинском округу (40,6/100.000) и Колубарском округу (36,3/100.000). Од рак грлића материце оболело је 886 жена са стопом 35,4/100.000, при чему је највиша забележена у Пчињском округу (50,8/100.000) а најнижа у Мачванском округу (13,4/100.000).

Стопе морталитета од рака плућа мушкараца код мушкараца у централној Србији у 2012. години била је 100,7/100 000 становника , највиша стопа морталитета забележена је у Поморавском округу 132,5 а најнижа у Рашком округу 69,3, стопа морталитета за рака дебелог црева у централној Србији била је 44,1/100.000, највиша је забележена у Зајечарском округу 53,7, а најнижа 26,2 у Јабланичком округу, од рака простате стопа морталитета у централној Србији је 29,5/100.000, највиша је забележена у Златиборском округу 29,3, а најнижа у Колубарском округу (24).

Стопа морталитета од рака дојке жена у централној Србији у 2012. години била је 43,4/100 000. Највиша стандардизована стопа морталитета забележена је у Мачванском округу 57,0, а најнижа у Моравичком округу 29,8. Стопа морталитета од рака плућа у централној Србији била је 35,6/100 000; највиша стопа утврђена је

у Поморавском округу 42,1, а најнижа 17,7 у Топличком округу. Стопа морталитета од рака дебелог црева у централној Србији 2012. години била је 27,0/100. 000, највиша је била у Зајечарском округу 51,1, а најнижа у Морвичком округу 17,7 (24).

1.3. Распрострањеност и учесталост на Косову и Метохији (српско и неалбанско становништво)

У периоду од 2004-2011. године на Косову и Метохији пријављено је 913 оболелих од малигнух неоплазми. У структури оболелих провлађују особе мушког пола 545 (60%). Оболевање је регистровано у 14 насеља. Највећи број новооболелих (134) регистрован је 2007. године. Водеће примарне локализације малигнух тумора у мушкараца биле су рак плућа и бронха са учешћем од 44,4% у укупној структури, затим следе рак ларинкса (7,7%), рак дебелог црева (6,8%), малигни тумори желуца (6,1%) и простате (5,3%). Малигни тумори дојке (24,7%), плућа и бронха (17,4%), грлића материце (8,2%), рак дебелог црева (6,8%) и рак јајника (5,4%) биле су најчешће локализације код жена. У структури оболелих од малигнух неоплазми према општинама сталног боравка, на првом месту био је Лепосавић са 22,2%, затим Косовска Митровица 19,2%, Гњилане 14,8%, Зубин Поток 19,5% и Звечан са 8,75%. Водећи малигни тумор као узрок умирања мушкараца био је рак плућа и бронха 33,3%, затим рак желуца 9,2%, рак дебелог црева 9,0%, рак простате 6,4%.

У женској популацији рак дојке био је водећи узрок умирања од малигнух неоплазми са учешћем у структури умрлих од 20,8%, затим следе рак плућа и бронха 14,1% и колоректални рак 9,5% (25).

1.4. Тренд инциденције и морталитета малигнух неоплазми у свету

Праћење кретања обољевања и умирања од малигнух неоплазми у популацији је значајно за формулисање хипотеза о етиологији малигнух неоплазми, дефинисање стратегија за њихову превенцију и контролу, као и за планирање и организацију здравствене службе.

Седамдесетих до деведесетих година XX века број оболелих од рака прогресивно је растао, раних деведесетих година морталитет од малигнух

неоплазми у САД, северној и западној Европи почео је благо да опада. У САД се бележи пад стопа морталитета и код жена и код мушкараца. Овакав тренд настао је пре свега због пада морталитета од рака плућа код мушкараца, рака грлића материце код жена и рака желуца код оба пола. У истом периоду је на Тајланду забележен сталан тренд пораста морталитета од свих малигних неоплазми код оба пола (26).

У Европи постоји различит тренд малигних неоплазми: док се у Финској и већини скандинавских земаља евидентира сталан тренд опадања, у земљама централне, источне и јужне Европе уочен је значајан пораст морталитета од малигних неоплазми, нарочито је тај тренд изражен у Мађарској (забележен пораст морталитета од рака плућа, дебелог црева и простате), (27,28).

Фактори који укључују различиту географску дистрибуцију малигних тумора су: старосна структура становништва, заступљеност фактора ризика, доступност и коришћење дијагностичких тестова (нпр. скрининг тумора) и доступност и квалитет лечења. На пример, најчешћи узрок тумора у земљама у развоју су инфекције. У прилог томе говори и чињеница да су два од пет водећих малигних тумора код мушкараца (рак желуца и јетре) и код жена (рак желуца и грлића материце) повезани са инфекцијом (29).

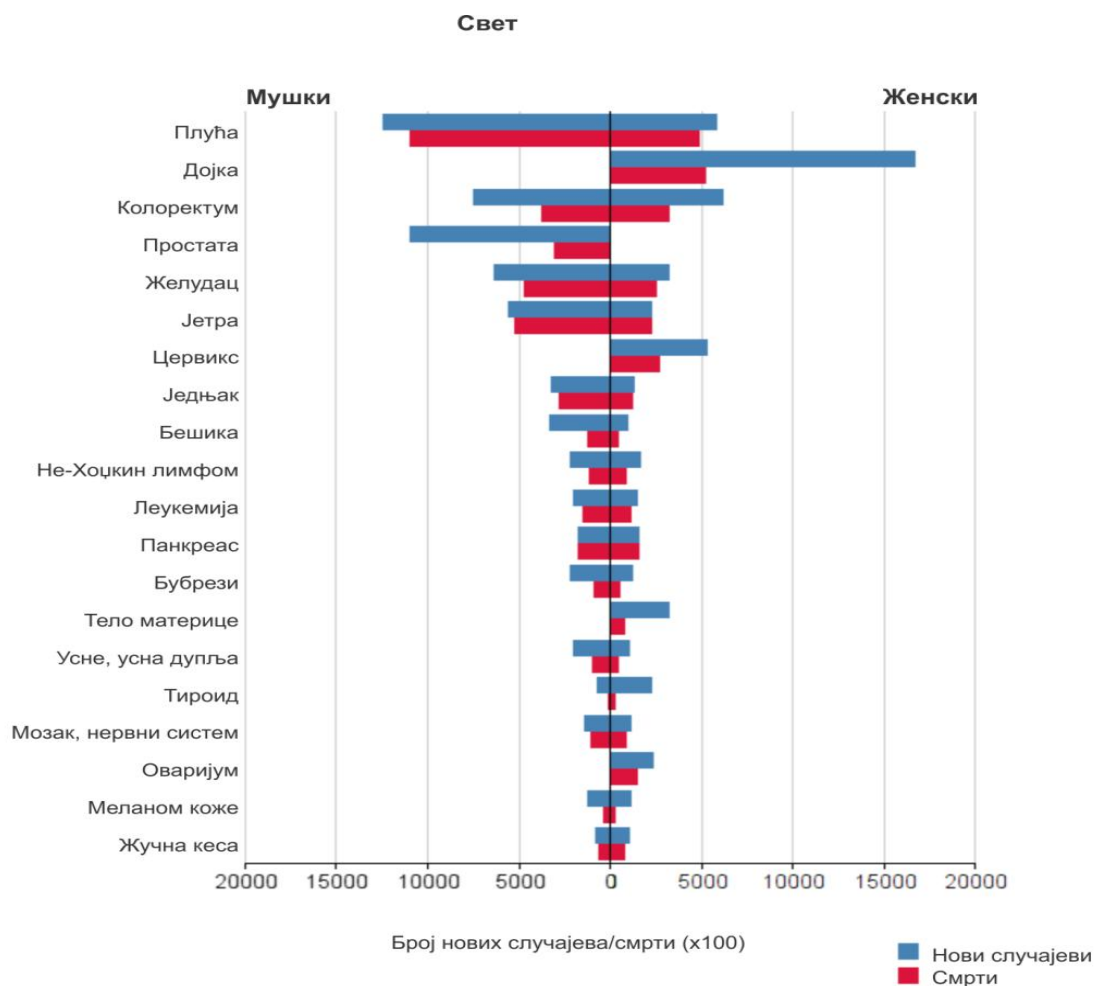
Рак желуца наставља да буде најчешћи малигни тумор у свету повезан са инфекцијом. Приближно 16% свих малигних тумора повезано је са инфекцијом, при чему се чешће јављају у земљама у развоју (23%), него у развијеним земљама (7%), (30).

1.5. Демографске карактеристике оболелих

1.5.1. Пол

За најчешће локализације малигних неоплазми (плућа, дебело црево, желудац, јетра) број новооболелих и умрлих је значајно већи код мушкараца него код жена (графикон 8). Само су код рака штитне жлезде, инциденција и морталитет виши код женског пола. Укупна стопа инциденције је за 25% већа код мушкараца него код жена.

Графикон 8. Број новооболелих и умрлих од двадесет најчешћих малигних неоплазми (осим карцинома коже) у свету, према полу у 2012. години



Извор: International Agency for Research on cancer, IARC, World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012

Супротно млађим добним групама, у којима су стопе инциденције и морталитета готово подједнаке код оба пола, старији мушкарци показују готово двоструко више стопе инциденције и морталитета од малигних неоплазми у поређењу са старијим женама.

Већа учесталост малигних неоплазми у мушкараца него у жена тумачи се пре свега различитом експозицијом бројним факторима ризика из спољашње средине (пушење, занимање, алкохол, итд), (31-33).

1.5.2. Узраст

Како се повећава животни век становништва, долази до повећања броја старих и врло старих људи. На крају прошлог века 13% америчке популације, око 35 милиона људи, било је старије од 65 година. Очекује се да ће се тај број до 2050. године повећати на 70 милиона. Старост представља значајан фактор ризика за настанак малигних неоплазми. Код особа старијих од 65 година дијагностиковано је 60% свих малигних неоплазми и 70% смртних исхода од ове болести (34).

Стопа инциденције код људи старијих од 65 година је 2151/100.000 становника, док је код људи млађих од 65 година 108/100.000. Стопа морталитета код особа старијих од 65 година 1068/100.000 у поређењу са људима испод 65 година код којих је стопа морталитета 68/100.000. Учесталост рака је 10 пута већа код особа старијих од 65 година у поређењу са људима млађим од 65 година. Стопа морталитета је 16 пута већа код ове популације старије од 65 година, него код млађих од 65 година. Више до 70% морталитета од рак желуца, простате, мокраћне бешике, дебелог црева, материце региструје се у популацији старијој од 65 година (.

У детињству узраст од 0 до 14 година најчешће малигне неоплазме су неуробластом, ретинобластом и ембрионални тумори бубрега. У периоду адолесценције најчешће су малигне неоплазме костију, тестиса и леукемије. Најчешће малигне неоплазме у жена животне доби 25-49 година су рак дојке, грлића материце и меланом коже, а у мушкараца најчешћи је рак тестиса и меланом коже. У жена старости од 50 до 74 године најчешћи малигни тумор је рак дојке а у мушкараца исте старости, најчешћи је рак простате (34).

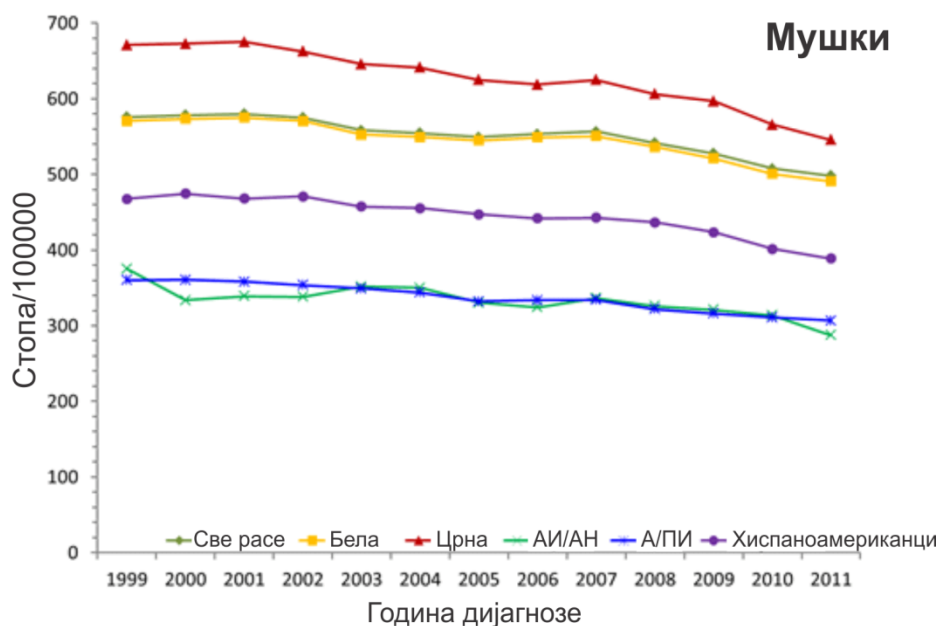
1.5.3. Расна/етничка/верска припадност

Инциденција и морталитет од малигних неоплазми знатно варирају између расних и етничких група.

У 2011. години стопа инциденције је била значајно већа код црнаца (554,5/100.000) у поређењу са белцима (499,7/100.000), американима азијског порекла (310,1/100.000) и американима индијанског порекла (293,5/100.000).

Такође стопа морталитета била је највећа код црнаца (253,9/100.000) у поређењу са белцима (203,2/100.000), хиспано американцима (146,2/100.000) американцима индијанског порекла (136/100.000), американцима азијског порекла (126,2/100.000).

Графикон 9. Дистрибуција малигнух тумора мушкараца према расној/националној припадности у свету

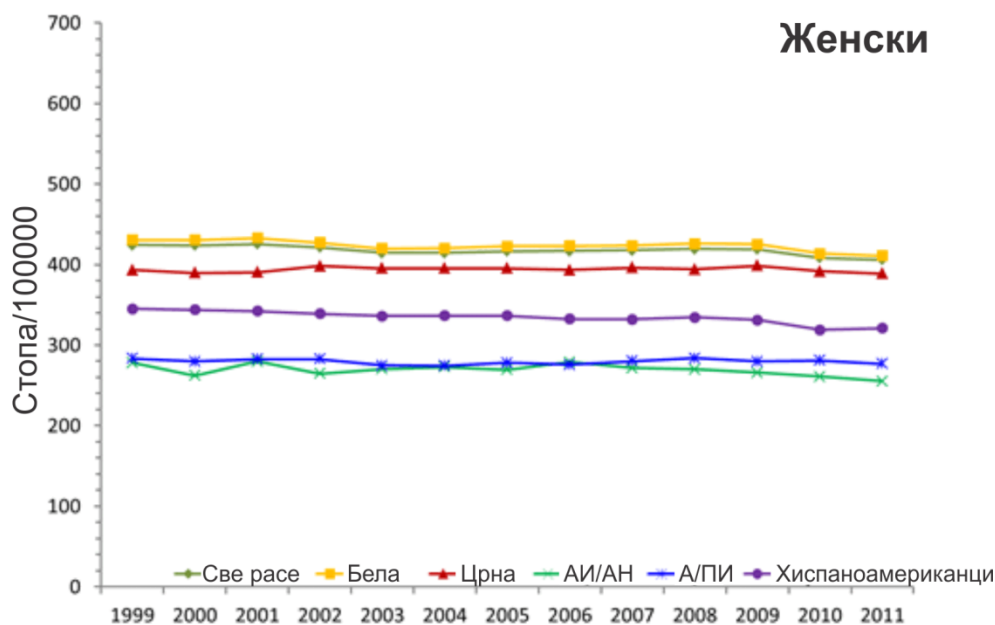


Извор: CDC's National Program of Cancer Registries and National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results program

У 2011. години стопа инциденције је била највећа код белкиња (414,8/100.000), затим код црнкиња (393,8/100.000), потом код американки азијског порекла (279,8/100.000) и американки индијанског порекла (261,0/100.000).

Американци индијанског порекла имају најмању стопу инциденције рака, док американци азијског порекла имају најмању стопу морталитета од рака. Белкиње имају највећу стопу инциденције од малигнух неоплазми док је стопа морталитета највећа међу црнкињама. Американке индијанског порекла имају најмању стопу инциденције од рака (35).

Графикон 10. Дистрибуција малигнух тумора жена према расној/националној припадности у свету



Извор: CDC's National Program of Cancer Registries and National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results program

Чиниоци који доприносе разликама у морталитету од малигнух тумора према расној припадности, доста се разликују у односу на примарну локализацију малигнуог тумора и укључују разлике у изложености различитим факторима ризика (пушење, аерозагађење, када се ради о раку плућа), у доступности скрининга (за рак дојке, грлића материце, дебелог црева) као и у постојању и доступности здравствених установа у којима је могуће рано постављање дијагнозе и примена адекватне терапије (35).

Рак дојке је начешћа малигна неоплазма међу свим расним и етничким групама у Америци. Раса не представља фактор ризик за настанак рака дојке, али стопе инциденције и морталитета се значајно разликују међу различитим етничким групама. Американке афричког порекла млађе од 45 година имају већу стопу инциденције од рака дојке него белкиње. Инциденција рака дојке је нижа код американки азијског и индијанског порекла као и код имигранткиња (36).

1.6. Етиологија тумора

Од давнина су се лекари и научници питали шта је узрок настанка рака. Древни народи су сматрали да су богови одговорни за настанак тумора. Током векова предложено је неколико теорија како долази до развоја тумора (37).

- Хуморална теорија - Хипократ је успоставио "хуморалну теорију" Хипократ је веровао да тело има 4 хумора (телесних течности): крв, слуз, жуту жуч и црну жуч. Он је сугерисао да би неравнотежа ових телесних течности са вишком црне жучи у различитим деловима тела могла бити узрок настанка тумора.

- Лимфна теорија - Хуморална теорија је сматрана исправном кроз цео средњи век да би се у 18 веку поставила "лимфна теорија". Стал и Хофман (Stahl and Hoffman) су поставили теорију да се рак састоји из ферментисане и дегенерисане лимфе.

- Теорија бластема - Тек 1838. године је немачки патолог Јохан Милер (Johannes Muller) показао да се рак састоји од ћелија, а не од лимфе. Милер је предложио теорију по којој се ћелије рака развијају из пупољка елемената (бластема) између нормалних ткива (теорија бластема).

- Целуларна теорија - Рудолф Вирхов (Rudolph Virchow) је у 19. веку тврдио да су све ћелије, укључујући ћелије рака, настале из других ћелија и да је рак јавља као последица хроничне пролиферације. Вирхоф је веровао да се рак шири преко течности, што је оповргнуто радом Карла Тирша (Karl Thiersch) који је 1860-тих, показао да канцери метастазирају ширењем малигнућ ћелија, а не преко течности (38).

- Ембрионална теорија - прва идеја да малигни тумори могу настати од матичних ћелија појавила се у XIX веку. Ова теорија сугерише да ткива одраслих садрже остатке ембриона који су обично „успавани“, али се могу активирати и постати карциногени.

- Теорија инфективне болести - Теорија да је рак заразна болест постављена је од стране два Холандска лекара, Луситанија и Тулпа (Zacutus Lusitani и Nicholas Tulp) средином 17. века. Ова теорија је била разлог зашто је прва болница за малигне боести Француској морала бити измештена ван града, јер

су се становници плашили да се не заразе. Иако се данас рак не сматра инфективном болешћу, сазнања о улози вируса у етиологији тумора говоре у прилог овој теорији (39).

Неколико вируса је повезано са настанком рака: дугогодишња инфекција јетре вирусом хепатитиса Б или Ц може довести до рака јетре, Епштајн-Баров вирус доводи се у везу са настанком не Хочкиновог лимфома, Буркитовог лимфома и раком назофаринкса, ХИВ вирус је повезан са неколико врста рака, посебно са Капошијевим саркомом и не Ходчкиновим лимфомом, хумани папилома вируси су повезани са раком грлића материце (40).

Иако епидемиолошки значај малигних неоплазми расте у модерно доба, рак никако није модерна болест. Аутопсије египатских мумија показале су присуство малигних неоплазми на костима и другим органима (најмање на 39 мумија идентификовани су малигни тумори међу којима су рак дојке и материце).



Слика 1. Мумија

Извор: MNA / DDF - Instituto dos Museus e da Conservação, I.P., Lisbon; (CT, inset) LMP / IMI - Imagens Médicas Integradas, Lisbon

Симптоми болести који одговарају раку налазе се у кинеским и арапским медицинским текстовима. Велики број тумора је био клинички препознат и описан у време Хипократа у 4 веку пре нове ере. Хипократ уводи термин "карцином" по грчкој речи "каркинос" (Καρκίνος) што је име великог рака који је по легенди помагао Хидри, чудовишту са девет глава, у борби против Херкулеса. Хипократ је малигну болест видео као рака који гмиже и пружа пипке по телу (41-42).

Римски лекар Целсус је касније грчку реч "карцином" превео у латинску "канцер", што такође значи "рак" (43). Гален је 600 година касније, у другом веку нове ере, описао три врсте тумора: "тумор у сагласју са природом" који обухвата сва физиолошка увећања органа као што је повећање груди током сазревања жена, затим "тумор који превазилази природу" што подразумева продуктивне процесе као што је стварање ожиљака приликом зарастања рана и "туморе супротне природи" који представљају оно што данас дефинишемо као неопластични раст. Он уводи термин "онкос" што је грчка реч за отеклину (43). Ђовани Моргањи из Падове (Giovanni Morgagni of Padua) 1761.Године, по први пут изводи оно што је данас рутина, уводи аутопсију како би повезао болест са патолошким налазима након смрти (44). Чувени Шкотски хирург Џон Хантер (John Hunter) први је сугерисао да се рак може лечити оперативно. Хантер изјављује да је могуће уклонити тумор ако није инвадирао у околна ткива.

Употреба модерних микроскопа током 18.века омогућила је развој онкологије као науке. Рудолф Вирков (Rudolf Virchow (1821–1902)), оснивач ћелијске патологије, показује да је тумор грађен на исти начин као и остатак организма, односно да се тумор састоји од ћелија (3-6).Међу све бројнијим научницима тог времена истиче се и рад Бишата (Bichat (1771–1802)) и Милера (Müller (1801–58)) (45).

Савремена медицина разматра рак као групу болести које могу захватити било који орган у телу.Описано је преко 100 малигних болести.Поред огромне варијабилности у клиничким сликама тих болести, савремена наука пружа и доказе да постоји цео спектар различитих узрочника малигних неоплазми.Епидемиолошка испитивања узрочника, дистрибуције и контроле малигних неоплазми драматично добијају на значајности у модерно време.

Основ за успостављање епидемиологије канцера као научне гране представљају три значајне опсервације из осамнаестог века.

- Бернандино Рамацини (Bernardino Ramazzini) италијански доктор је 1713. године описао да монахиње практично не обољевају од цервикалног канцера док је у истој популацији релативно висока инциденција рака дојке и поставио је теорију да је то услед њиховог живота у целибату. Ова студија представља основ

за разумевање односа између хормонских промена (приликом трудноће, на пример), сексуално преносивих болести и развоја одређеног типа тумора.

- Персивал Пот (Percival Pott) 1775. године описује рак скротума код димничара као професионално обољење. Ова студија праћена је бројним испитивањима која су идентификовале бројне канцерогене супстанце којима су људи изложени у животној и радној средини. Раду Перисивала Пота посредно можемо захвалити за развој мера јавног здраља усмерених ка повећању безбедности на раду и смањењу ризика од развоја малигних неоплазми услед професионалне изложености канцерогенима.

- Џон Хил (John Hill) 1761. године, неколико деценија пошто је употреба дувана постала популарна у Лондону, пише књигу "Упозорења против неумерене употребе бурмута" ("Cautions Against the Immoderate Use of Snuff") у којој је указао да интензивно удисање бурмута изазива назални канцер. Ово је први налаз који повезује употребу дувана са развојем канцера и у складу је са обимним епидемиолошким испитивањем из средине двадесетог века које је показало директну везу између пушења и рака плућа (US Surgeon General's 1964 report Smoking and Health), (46).

Пораст морталитета од малигних тумора у XX веку доводи се у везу са индустријализацијом, бољом дијагностиком, посебно малигних тумора унутрашњих органа и тачнијим извештавањем.

Малигне туморе чини група од преко 140 ентитета, болести различите локализације, морфологије, клиничке слике и прогнозе. Малигни тумори су по својој природи сложена, подмукла и дуготрајна обољења. Данас, многи облици малигних тумора се могу лечити, а неки потпуно излечити, поготово ако се рано открију. Глобалне разлике у инциденцији, морталитету и преваленцији малигних тумора су евидентни, због комплексне интеракције непревентабилних (нпр. генетске осетљивости, старења) и превентабилних фактора ризика (пушења цигарета, инфективних агенаса, неправилне исхране, физичке неактивности) (47).

1.6.1. Генетски механизми канцерогенезе

Данас се сматра да је рак болест коју карактеришу промене на нивоу гена. Експерименти рађени на трансформацији ћелија у *in vitro* условима, помоћу ДНК изловане из ћелија канцера, дефинитивно су указали на генетске механизме канцерогенезе, (48).



Слика 2. НИН/3Т3 ћелијска линија - мишији ембрионални фибробласти

Извор: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fibroblast>

Показано је да се развој рака дешава због абнормалности генетског материјала трансформисаних ћелија.

Генетске абнормалности присутне у раку генерално утичу на две класе гена:

ОНКОГЕНЕ – типично активирани у ћелијама тумора стимулишу раст и деобу ћелија и штите од апоптозе (програмиране ћелијске смрти).

ТУМОРСУПРЕСОРИ – инактивирани у ћелијама тумора, спадају у групу гена који контролишу ћелијски циклус, адхезију ткива, интеракцију са ћелијама имуног система (49).

1.6.2. Онкогени

Под онкогенима се, најшире гледано, подразумевају сви они гени који кодирају протеине који су у стању да трансформишу ћелију у култури или да индукују канцерогенезу у живом организму. Од свих до сада емпиријски и експериментално потврђених онкогена, већина еволуционо потиче од нормалних ћелијских гена чији протеински производи имају улогу у сложеним процесима контроле ћелијског раста и пролиферације. Показано је да ови нормални ћелијски гени, названи протоонкогени, имају нуклеотидну секвенцу веома сличну

онкогенима, од којих се разликују само по мутацијама које онкогени поседују. На пример, *ras* ген је протоонкоген који кодира протеин који има улогу у преносу унутар ћелијских сигнала, док његова мутирана форма која представља онкоген кодира онкопротеин за који је утврђено да представља сигнал за промоцију неконтролисаног ћелијског раста (50).

Активација протоонкогена у онкоген подразумева одигравање мутација које се могу испољити кроз најмање три различита механизма, а то су: тачкасте мутације, генска амплификација и хромозомска транслокација (51).

У случају тачкастих мутација онкопротеин се разликује у аминокиселинском саставу од нормалног протеина који кодира протоонкоген. Приликом генске мутације идентичан по аминокиселинском саставу нормалном протеину ћелије, али је његова експресија знатно повећана или се експримира у оним ћелијама у којима под нормалним физиолошким условима није присутан (52).

Сазнање да онкогени узрокују процес канцерогенезе произилази из бројних експеримената изведених у последњих 100 година. Најпре је још 1911. године Peyton Rous показао да филтрат фибросаркома из пилића инјектиран у здраве пилиће изазива сарком. Установљено је да је трансформишући агенс из филтрата вирус RSV (Rous sarcoma virus). Педесетак година касније је показано да је ово ретровирус који генетичку информацију носи на РНК која се преписује у ћелији домаћина у ДНК и интегрише у његов геном, као и да је ген који доприноси трансформацији ћелија *v-src* (*v* је префикс од *virus*). Седамдесетих година показано је да и нормалне ћелије пилића и других животиња садрже ген који је сличан *v-src* гену (одговарајући протоонкоген), (53).

У најчешће онкогене детектоване у разним типовима рака спадају: *src* (саркоми), *myc* (карциноми, саркоми мијеломи), *abl* (лимфоми), *ras* (саркоми, еритролеукемије), *jun* (фибросаркоми), *rel* (лимфатичне леукемије), итд. (54).

1.6.3. Тумор супресор гени

Тумор супресор гени кодирају протеине који индиректно или директно негативно регулишу процес ћелијске пролиферације. Уколико дође до губитка функције једног или више тумор супресор гена или комбинације тумор супресор гена и онкогена доћи ће до нерегулисаног раста и пролиферације ћелија и развоја канцера (55).

Протеински продукти тумор супресор гена могу се разврстати у пет категорија:

- интрацелуларни протеини који регулишу пролазак кроз специфичне фазе ћелијског циклуса
- рецептори за хормоне који инхибирају ћелијску пролиферацију
- протеини контролних тачака ћелијског циклуса који заустављају пролиферацију у случају ДНК оштећења или абнормалности хромозома
- протеини који промовишу процес апоптозе
- ензими који учествују у поправци ДНК

Јасно је да један број интрацелуларних протеина има улогу да заустави ћелијски циклус или уведе ћелију у G₀ фазу уколико нема потребе за продукцијом нових ћелија. Мутација гена који их кодирају омогућује ћелији улазак у неконтролисани раст.

Уколико је дошло до мутације рецепторских протеина хормони који заустављају ћелијску пролиферацију неће моћи да испоље дејство преко рецептора и доћи ће до неконтролисане пролиферације (56).

Протеини контролних тачака имају улогу да зауставе ћелијски циклус уколико ћелија није спремна да уђе у следећу фазу циклуса због оштећења генетичког материјала или неодговарајуће синтезе протеина. Мутација гена који кодирају ове протеине доводи до неконтролисаног ћелијског циклуса.

У случају великих оштећења која се не могу поправити једино решење је увођење ћелије у процес контролисане ћелијске смрти (апоптозу). Немогућност уласка у апоптозу омогућава ћелији да и даље пролиферише чиме продукује нефункционалне ћелије (57).

У случају нефункционалности ензима који врше поправку ДНК јасно је да ће ћелија током пролиферације акумулирати мутације од којих ће неке захватити и друге протоонкогене и тумор супресор гене.

Како би дошло до процеса канцерогенезе неопходна је инактивација оба алела тумор супресорског гена, те се ове мутације испољавају само у рецесивном облику. Присуство и само једног немутираног алела тумор супресор гена довољно је да се експримира неопходна количина протеина који би регулисао ћелијски циклус. Емпиријски је потврђено да особе које наследе један мутирани алел тумор супресор гена од родитеља имају велику шансу да развију одређени тип канцера током живота, пошто постоје велике шансе да дође до спонтане или изазване мутације преосталог wild type алела тумор супресор гена (58).

Тако на пример постоји форма наследног тумора мрежњаче (hereditary retinoblastoma) која се преноси кроз породице наслеђивањем једног мутираног алела Rb тумор супресор гена чија је улога у регулацији ћелијског циклуса. Деца која наследе мутирани алел развијају рано током живота тумор на оба ока уколико се појави мутација и на другом алелу гена. Случајеви спонтаног тумора мрежњаче неупоредиво су ређи, јер је неопходно да особа која има два нормална алела Rb гена претрпи мутације на оба алела што је изузетно редак догађај. Слично је и са BRCA 1 тумор супресор геном одговорним за развој тумора дојке. Особа која наследи један мутирани алел има вероватноћу од 60% да развије тумор до своје педесете године живота, док особа са оба наслеђена нормална алела BRCA1 гена има вероватноћу од само 2%. Тумор супресор ген p53 детектован је у мутираној инактивној форми у преко 50% свих типова хуманог рака. Овај се тумор супресор активира приликом оштећења ДНК и улога му је у блокирању ћелијског циклуса или увођењу ћелије у апоптозу (57,58).

1.6.3.1. Генетичке промене у ћелијама рака

Већ готово читавих сто година познато је да се ћелије рака одликују променама у хромозомској гарнитурџи. Карактеризацијом броја и облика хромозома код човека отворен је пут за детекцију промене броја и структуре хромозома у различитим типовима ћелија канцера. Данас се структурне и нумеричке аберације хромозома у ћелијама рака објашњавају абнормалном

митозом током које долази до неправилног раздвајања и поделе хромозома на кћерке ћелије, као и дејством физичких и хемијских агенаса на појаву прекида и реаранжман појединачних хромозома.

Нумеричке аберације детектоване су у великом броју солидних тумора, као и у метастазама. Као најчешће нумеричке аберације у ћелијама рака утврђене су хипер- и хипо-триплоидије односно хипер- и хипо-тетраплоидије (број хромозома варира око $3n$, односно $4n$) и псеудо диплоидије (број хромозома је $2n$, али неки хромозоми недостају, а други су у већем броју копија). Наравно хромозомске аберације нису присутне у свим типовима малигних ћелија, већ постоје и малигне ћелије са нормалним бројем и структуром хромозома, али са мутацијама на нивоу гена. Анализом великог броја узорака различитих типова рака детерминисане су специфичне хромозомске аберације и хромозомски маркери у ћелијама канцера (59).

Веома чест тип хромозомских измена у малигним ћелијама су балансиране структурне аберације хромозома. Показана је изузетна важност позиционог ефекта због промене линеарног распореда гена. Током оваквих прерасподела гена на хромозомима могућа су два генерална сценарија чија је последица развој канцера:

- дошло је до прекида неког гена тако да измењена функција гена има утицај на малигну трансформацију (нпр. тумор супресор ген на овај начин губи своју функцију),

- променом позиције на хромозому или хромозомима одређени гени су прерасподељени у непосредну близину активатора или супресора њихове активности што испољава ефекат на малигну трансформацију (нпр онкогени се појачано преписују или тумор супресори се смањено преписују).

До данас је детектован велики број различитих типова рака, а посебно леукемија и лимфома са карактеристичним транслокацијама појединих онкогена гена које могу послужити у њиховој дијагнози и класификацији, али и у одређивању терапије. На пример, још седамдесетих година XX века утврђена је транслокација између хромозома бр 8 и 14 карактеристична за Буркитов лимфом.

Потврђено је да и делеције могу бити механизам за настанак малигне трансформације. Најпре је установљено да делеција дела хромозома 13 води

појави ретинобластома због инактивације тумор супресор Rb гена. Делеција дела хромозома 11 (11p13) карактеристична је, на пример, за ембрионални тумор бубрега, Вилмсов тумор (60).

Етиолошки фактори обично доводе до фазе иницијације. То је почетан и неопходан корак у настанку тумора. Фактор иницијације делује применом једне дозе. Иницијална промена настала у ћелији углавном се одиграва у генетском материјалу, иреверзибилног је карактера и преноси се на ћелије потомке. Ћелије са овом иницијалном променом могу да перзистирају дуго, чак и до краја живота. Само ако на овако изеђену ћелију делују фактори промоције настаје даља трансформација ћелија. Фаза промоције захтева одређен период латенције, а фактори промоције захтевају виšekратну примену. Промоција је реверзибилног карактера ако престане дејство штетног агенса. Нормалне ћелије са оштећеном ДНК умиру, а ћелије рака –не.

О раку је стечено више знања у последњих неколико деценија него у свим вековима пре. Међутим, узрок настанка малигних неоплазми није познат (61).

1.7. Фактори ризика

Међу факторима ризика за малигне неоплазми налазе се различити егзогени и ендогени фактори који могу деловати симултано (62). Карциногени ризик, према IARC, означава, вероватноћу да ће експозиција некој хемијској материји или комплексној мешавини или радној средини неког занимања довести до појаве малигног обољења код људи. Агенс се сматра „карциногеним“ ако је способан да повећа инциденцу малигних тумора, смањи њихову латенцу или повећа тежину и многострукост.

Међународна агенција за истраживање рака до сада је сачинила 4 укупне евалуације карциногена за људе. Последњом, евалуацијом карциногена, коју је Међународна агенција за истраживање рака публиковала 2006. године обухваћено је 927 агенаса сврстаних у следеће групе (63).

1. Група 1-агенс је карциноген за људе (постоје задовољавајући докази о карциногености)

2. Група 2А-агенс је вероватно карциноген за људе (постоје ограничени докази о карциногености за људе и задовољавајући докази о карциногености за животиње)

3. Група 2Б Агенс је могуће карциноген за људе (постоје ограничени докази о карциногености за људе у одсуству значајних доказа о карциногености з животиње)

4. Група 3- агенс није класификован као карциноген за људе

5. Агенс није вероватно карциноген за људе (50).

1.7.1. Генетски фактори

Висока стопа удружених малигнух неоплазми указала би да наслеђе има већу улогу него фактори средине у етиологији рака: међутим, истраживања су показала да је подударност стопа рака између једнојајчаних близанаца врло ниска, што указује да утицаји средине преовладавају. Процена релативног удела генетских и утицаја средине показала је да све малигне туморе, осим за рак штитне жлезде, фактори средине преовладавају. Процењује се да је 5-10% свих малигнух тумора наследно (64).

Две групе гена које имају туморогени потенцијал су: онкогени и тумор супресор гени. Протоонкогени су гени који контролишу виталне функције у ћелији, кодирају протеине који учествују у регулцији раста и диференцијације ћелија, учествују у трансдукцији сигнала. Примери протоонкогена су: RAS, WNT, MYC, ERK, TRK. MYC ген повезан је са настанком Буркитовог лимфома (65).

Тумор супресор гени су гени спречавају неконтролисану ћелијску пролиферацију и карциногенеза је условљена њиховом прекомерном експресијом. Они заустављају деобу мутираних ћелија.

-P53-тумор супресор ген познат је и као чувар генома. Ген p53 проналази оштећења у геному и активира механизме репарације, а уколико механизми репарације нису у могућности да поправе оштећења активира програмирану ћелијску смрт-апоптозу. Мутације овог гена присутне су у више од 50% свих малигнух тумора (мокраћне бешике, једњака, дебелог црева, мозга, грлића

материце, ендометријума, јетре, дојке, хематопоетскић и лимфних органа, јајника, коже, штитне жлезде). Посебно су честе мутације код рака дебелог црева (70%), плућа (50%), дојке (40%) (53).

- ретинобластом ген (Rb) налази се на хромозому 13q14. Мутација овог гена представља висок ризик за развој ретинобластома. Герминативне мутације нађене су код ретинобластома, а соматске код остеосаркома, карцинома штитне жлезде, дојке, плућа, грлића материце, мокраћне бешике (54).

- PTEN - тумор супресор ген који се налази на љ краку 10 хромозома. Мутације овог гена узрокују јувенилну полипозу.

1) Наследни канцерски синдроми представљају предиспозицију за појаву рака код мање од 1% људи. Најчешћи наследни синдроми су:

- фамилијарна аденоматозна полипоза колона. За настанак овог синдрома одговорне су мутације APC гена, а наслеђивање је аутозомно доминантно. Код ових пацијената у другој деценији живота развијају се аденоми колона са малигном алтерацијом до 45. године живота. Су Gardner представља појаву тумора штитне жлезде и желуца код пацијената са фамилијарном аденоматозном полипозом колона. Turcot Су укључује присуство тумора мозга и полипозе дебелог црева. Peutz Jegher су карактерише појава интестиналних хамартромских полипа и мукокутаних пигментација (66).

2) Фамилијарно груписани малигне неоплазме (5-10% свих малигних тумора)

- рак дојке - особе које имају позитивну личну и породичну анамнеза за рак дојке имају већи ризик за настанак ове болести. Сматра се да су за наследну предиспозицију одговорни гени BRCA 1 и BRCA 2 (67).

- херидитарни неполипозни рак дебелог црева чини 5-8-% случајева дебелог црева. Наслеђивање је аутозомно доминантно.

3) Наследна склоност без фамилијарног груписања коју чине метаболички полиморфизми. Нпр. повезаност полиморфизма цитохрома П450 са раком плућа.

Синдроми где преовлађује наследна предиспозиција за рак због дефекта гена који штити од тумор су: xeroderma pigmentosum, Bloom sy, ataxia telangiectasia, Fanconi anemia, Down syndrom.

Генетска предиспозиција може да буде условљена дефицитом имуног система и хормонима на шта указују:

1) Стања имунодефицијенције. Синдром примарне наследне имунодефицијенције представља ризик за појаву лимфопролиферативних малигнух болести. Стечене имунодефицијенције повећавају ризик за настанак рака коже, Хочкиновог лимфома, Капошијевог саркома и др. (68).

1.7.2. Начин живота и фактори спољашње средине

Међународна агенција за истраживање рака испитивала је допринос 17 фактора ризика за настанак малигнух тумора. Пушење је један од најзначајних фактора ризика чије се учешће у етиологији малигнух тумора процењује на 30%. Процењен је и допринос осталих фактора спољашње средине: алкохол 3%, фактори исхране 35%, адитиви у храни мање од 1%, репродуктивно и сексуално понашање 7%, занимање 4%, аерозагађење 2%, јатрогени фактори 1%, геофизички фактори, јонизујуће и нејонизујуће зрачење 3%, инфекције 10% (70).

1.7.3. Пушење

Пушење је најзначајни појединачни фактор ризика, чије се учешће у етиологији малигнух тумора процењује на 30 %. У дуванском диму описано је око 50 карциногенима, међу којима су најзначајнији: бензен, кадмијум, хром, аминоксифенил, бензопирен. Бензопирен је најзначајнији канцироген, директно повезан са раком плућа (71). Ризик за настанак малигнух тумора плућа је 23 пута већи код мушкараца и 17 пута код жена у односу на непушаче. Процењује се да је за око 1,4 милиона смртних случајева од рака, са око 850 000 смртних случајева годишње само од рака плућа одговорно пушење цигарета. Тај број је и даље у порасту, због распрострањеног пушења дувана у земљама у развоју. Међународна агенција за истраживање рака истакла је да је пушење узрочно повезано са најмање 15 различитих типова рака. То су рак плућа и бронха, гркљана, усне шупљине, усана, ждрела, носне шупљине и параназалних синуса, једњака,

мокраћне бешике, бубрега, панкреаса, грлића материце, желуца, јетре. Процене СЗО за европски регион за 2007. годину указују да је преваленца пушења око 40% за мушкарце и 18% за жене. У свим развијеним земљама учесталост пушења је у опадању: међутим, у земљама у развоју, где живи 85 одсто светске популације учесталост пушења је у порасту (71).

1.7.4. Исхрана

Процењено је да трећина укупног морталитета од свих малигних неоплазми повезана са начином исхране. Исхрана се доводи у везу са 75% случајева смрти од рака простате и 70% случајева смрти од рака дебелог црева. Исхрана је фактор ризика за бројне малигне неоплазми, посебно гастроинтестиналног тракта, али и других локација. У високо развијеним земљама неуравнотежена исхрана, односно унос хране богате калоријама и животињским мастима представља фактор ризика за настајак неких типова рака (дебелог црева, простате, ендометријума и дојке) док висок унос воћа и поврћа има протективни ефекат. Обољевање и умирање од многих малигних неоплазми мање је у земљама јужне Европе што се повезује са медитеранским начином исхране (72).

Већина карциногена који се уносе храном (као што су нитрати, нитрозоамини, пестициди, диоксини) потиче из хране или прехранбених адитива или настаје током кувања. Претераном термичком обрадом меса формирају се хетероциклични амини који се повезују са раком дебелог црева и дојке. Бисфеноли из пластичних контејнера за храну могу да мигрирају у храну и повећају ризик за настајак рака дојке и простате. Насупрот томе, воће и поврће садржи велики број потенцијално антиканцерогених материја (фолна киселина, ретинол, витамин Е, Ц, каротеноиди) (72,73).

1.7.4.1. Унос масти

Неколико епидемиолошких истраживања указују да постоји позитивна корелација између уноса масти и варијација у инциденцији рака дојке, дебелог црева и простате. Сматра се да су животињске масти богате засићеним масним

киселинама више повезане са карциногенезом него уља биљног порекла, док маслиново уље нема никакав утицај на развој рака (75).

1.7.4.2. Унос меса

Обилна потрошња црвеног меса представља фактор ризика за неколико локализација малигних неоплазми, посебно за малигне неоплазми гастроинтестиналног тракта, простате и дојке. Сматра се да повезаност употребе меса са ризиком за настанак малигних болести укључује ефекат хетероцикличних амина који се стварају током кувања, док дим од кувања садржи једињења угљеника који имају снажан канцерогени ефекат (76).

1.7.4.3. Укупан калоријски унос

Познато је да редукција уноса калорија код експерименталних животиња доводи до редукције тумора дојке и других локација.

Позитиван калоријски биланс и акумулација масти у телу током живота повећавају ризик од рака дојке, дебелог црева, ендометријума и жучне кесе (76).

1.7.4.4. Унос воћа и поврћа

Резултати бројних епидемиолошких студија указују да већа потрошња воћа и поврћа је повезана са мањим ризиком од настанка карцинома. Потенцијално заштитни фактори обухватају различите каритеноиде, фолну кислину, витамин Ц, флавоноиде, фитоестрогене, изоцијанате и влакна. Резултати опсервационих студија о заштитном ефекту дијетских влакана на рак дебелог црева су неконзистентни. Претпоставља се да повећан унос дијетеских влакана редукује ризик од рака дебелог црева путем разблаживања потенцијалних карциногена, измене цревне флоре, смањењем пх цревне флоре (77).

1.7.4.5. Витамини и минерали

У једној студији употреба суплемената витамина Е била је повезана са смањеним ризиком од рака усне дупље и дебелог црева. Мањи унос фолне киселине повезује се са порастом ризика за аденом и рак дебелог црева. Студије на животињама сугеришу да би калцијум могао бити агенс који ће смањити ризик од рака дебелог црева (78).

1.7.4.6. Гојазност и физичка неактивност

Сматра се да је у развијеним земљама 3% укупног морталитета од малигнух тумора повезано са гојазношћу (79-80). Према студији Америчког друштва за рак гојазност је повезана са порастом морталитета од рака дебелог црева, дојке код жена у менопаузи, ендометријума, бубрега, једњака, кардије желуца, панкреаса, простате, жучне кесе и јетре (81). Редовна физичка активност повезана је смањењем ризика од рака дебелог црева, дојке, тела материце и простате (82).

1.7.4.7. Адитиви у храни

Учешће адитива у етиологији малигнух неоплазми процењује се на мање од 1%. Најчешти карциногени међу адитивима су натријум-нитрат, Н нитрозо једињења, ароматични мини, секундарни и терцијални амини. Неколико студија указало је на могућу позитивну везу између конзумирања кафе и рака панкреаса, али су резултати опречни (83).

1.7.4.8. Алкохол

У 2012. години око 3,3 милиона или 5,9% од укупног морталитета повезује се за злоупотребом алкохола. Постоје значајне разлике између полова у односу на злоупотребу алкохола. Тако је у 2012. години 7,6% смрти мушкараца и 4,0% смрти жена наступило због злоупотре алкохола (84).

Унос алкохола дефинисан је канцероген 2014. године за следеће малигне туморе: рак усне дупље, назофарингса, фарингса и орофарингса, ларингса, дебелог црева и ректума, јетре (85).

1.7.5. Инфективни агенси

Међународна агенција за истраживање рака проценила је да је допринос инфекција (вирусима, бактеријама, паразитима) као фактора ризика за настанак малигних неоплазми 18% са распоном од 10% у високоразвијеним земљама до преко 25% у Африци. Већи део глобалног оптерећења малигним неоплазмама (1,9 милиона малигних тумора) повезан је са вирусним инфекцијама 5,6%- 12,1%, са инфекцијом *Helicobacter pylori* (86), а веома мали проценат 0,1% са паразитским инфекцијама.

1.7.5.1. Бактерије

Инфекција са *Helicobacter pylori* је честа, са преваленцијом преко 50 % на глобалном нивоу. Хронична или рекурентна инфекција са *Helicobacter pylori* главни је узрок рака желуца. Процењује се да је релативни ризик 2,7-3,8 за рак кардије, а 1,1-11,1 за рак доњег желуца. Рак желуца чини 10% свих случајева рака у свету (). Инфекција са *Helicobacter pylori* приписује се 592.000 случајева рака , односно 63,4 % свих случајева рака желуца и 5,5 % оболелих од малигних тумора на глобалном нивоу. Запажено је да лечење *Helicobacter pylori* инфекције може изазвати регресију лимфома желуца. Инфекција са *Helicobacter pylori* доводи се у везу и са ризиком за рак једњака, јетре, дебелог црева, панкреаса, плућа, главе и врата, леукемије (86).

1.7.5.2. Вируси

Вируси који могу да изазову настанак тумора код експерименталних животиња или природних домаћина називају се туморски или онкогени вирус. Хронична Хепатитис Б вирусна инфекција повезана је са порастом ризика за настанак хепатоцелуларног рака (87). Хепатитис Ц вирусна инфекција други је главни узрок рака јетре.

Хумани папилома вирус сматра се одговорним за настанак 6,1% малигних тумора. Инфекција хуманим папилома вирусом повезана је са настанком рака грлића материце, вулве, вагине, пениса, ануса, горњих партија респираторног и дигестивног тракта, коже и других локација. Типови ХПВ 16 и 18 повезани су са

200 пута већим ризиком за рак грлића материце (89). Епштајн Баров вирус узрочник је малигнух тумора неколико локализација: Хоџкинов лимфом, назофарингеални карцином и Буркитов лимфом (90).

Хумани херпес вирус 8 одговоран је за појаву Капоши саркома. Вирус хумане имунодефицијенције (ХИВ) повезан је са појавом неколико локализација малигнух тумора. Капоши сарком, не Хоџкинов лимфом и рак грлића материце сматрају се болестима за дефинисање АИДС-а. Ризик за настајање лимфома је 160 пута већи код АИДС-а него код ХИВ негативних особа (91).

1.7.5.3. Паразити

Инфекција са *Schistosoma haematobium* представља фактор ризика за настанак рака мокраћне бешике. Шистозомијза се повезује са 10 600 случајева, односно 3% свих случајева рака мокраћне бешике. Постоје ограничени докази о вези рака јетре и дебелог црева и инфекције са *Schistosoma haematobium* (92).

1.7.6. Репродуктивно и сексуално понашање, егзогени фактори

Епидемиолошки подаци за карциногени ефекат репродуктивних фактора су најјачи за рак дојке. Познато је да жене које нису рађале чешће обољевају од рака дојке. Касни почетак менопаузе повезан је са порастом ризика од рака дојке. Ризик је мањи код жена које су први порођај имале у ранијем животном добу и код жена које су имале вишеструке трудноће. Ризик од рака јајника и ендометријума повећава се са ранијом менархом и каснијом менопаузом. Фактори ризика који утичу на рану појаву рака грлића материце су: рано ступање у сексуалне односе (пре 16 године живота), велики број сексуалних партнера, велики број порођаја. Употреба оралних контрацептивних средства повезана је са повећаним ризиком за настанак рака дојке. Насупрот томе, употреба оралних контрацептива смањује ризик од настанка рака јајника, ендометријума и дебелог црева. Хормонска супституциона терапија која подразумева примену естрогена и прогестерона повезана је ризиком за настанак рака дојке посебно код жена у менопаузи (93).

1.7.7. Професија

Дефинитивни карциногени су:

1.7.7.1. Физички агенси

- јонизујуће зрачење и њихови извори, укључујући X зрачење, гама зрачење, неутроне и гас радон (рак костију, плућа, јетре, штитне жлезде, леукемије);
Професије: радиолози, технолози, радници у нуклеарној индустрији, рудари, минери, радници са плутонијумом, посаде авиона
- сунчево зрачење (карциноми коже, малигни меланом);
Професија: радници на отвореном

1.7.7.2. Респирабилна прашина и влакна

- азбест (тумори плућа, гркљана, дигестивног тркта, мезотелиом);
Професије: рударство, радници на бродоградилиштима, у индустрији лима, изолационог материјала, азбеста и цемента
- ерионит (мезотелиом);
Професије: радници у третману отпада и отпадних вода, индустрији цемента и грађевинског материјала, у системима за чишћење ваздуха
- силицијум, кристали (тумори плућа);
Професије: индустрија гранита, керамика, стакла, ваљаонице, металургија
- талк који садржи азбестиформна влакна (плућа, мезотелиом);
Професије: производња керамике, папира, боја и козметике
- дрвна прашина (рак носне шупљине и параназалних синуса);
Професија: радници у пиланама, индустрији целулозе, папира и картона, за обраду дрвета.

1.7.7.3. Метали и једињења метала

- арсен и једињења арсена (тумори коже, плућа, јетре);
Професије: индустрија обојених метала, пестицида, коже, вуне, рударство
- берилијум (тумори плућа)

Професије: вађење и обрада руде берилијума, авионска, електронска и нуклеарна индустрија, златари

- кадмијум (тумори плућа)

Професије: радници у топионицама, производњи батерија, боја и пигмената

- Једињења хрома (плућа, носни синуси)

Професије: производња боја и пигмената, позлаћивање, гравирање, феролегуре, заваривање, штављење коже, фотографија, литографија, пиротехника.

- једињења никла (плућа, носне шупљине, параназални синуси)

Професије: рафинирање, каљење и заваривање никлом

1.7.7.4. Горива, фосилна горива и њихови производи

- бензен (леукемија)

Професије: производња, растварачи у индустрији ципела, хемијској и фармацеутској индустрији, индустрији гуме, графичкој индустрији, бензински адитиви

- катран (кожа, плућа, мокраћна бешика)

Професије: производња хемикалија, катрана каменог угља, кокса, производња алуминијума, ваљаонице, асфалтирање путева

- минерална уља, необрађена (кожа, мокраћна бешика, плућа, назални синуси)

Професије: производња мазива, металски радници, машинисти, инжињери, штампарска индустрија, у козметици, у медицинској и фармацеутској припреми

- шкриљца уља или мазива (кожа)

Професије: рударство, мазива или горива за постројења у хемијској и текстилној индустрији

- чађ (тумори коже, плућа, једњака)

Професије: оначари, циглари, зидари, ватрогасци, радници у металургији, радници на спаљивању органских материја

1. Мономери

- винил хлорид (јетра)

Професије: производња винил хлорида и полимера, производња расхладних уређаја

2. Међупроизводи у производњи пластике и гума

- хлорметил етар, хлорметил метил (плућа)

Професије: производња, лабораторијски реагенси, производња пластике, смола и полимера за јонску измену

3. Ароматични амини и боје

- 4-аминобифенил, бензидин, нафталин (тумори мокраћне бешике)

Професије: производња боја и пигмената

4. Пестициди

- етилен оксид (леукемија)

Професије: производња, хемијска индустрија, средство за стерилизацију

- 2,3,7,8-тетрахлородибензопарадиоксин (плућа, нон Хоџкинов лимфом, сарком)

Професије: производња, употреба хербицида, спаљивање отпада, избељивање целулозе и папира

1.7.7.5. Остали

- афлатоксин (јетра)

Професије: производња хране, физички радници на утовару и истовару, прерада пиринча и кукуруза

- пасивно пушење (плућа)

Професије: радници у баровима и ресторанима, канцеларијски радници

- мустард гас (гркљан, плућа, ждрело)

Професије: производња, истраживачке лабораторије, војно особље

- магле које садрже јаку неорганску киселину (гркљан, плућа)

Професије: испирање киселином, индустрија челика, петрохемијска индустрија, производња фосфатних ђубрива (50).

1.7.8. Аерозагађење

Аерозагађење укључује спољашње загађење ваздуха угљениковим честицама повезаним са полицикличним ароматичним угљоводонцима, али и загађење у затвореним просторијама дуванским димом, формалдехидом и испарљивим органским једињењима као што су бензен и 1,3-бутадиен. Најчешћи аерозагађивачи су сумпордиоксид и чађ.

1.7.9. Лекови

1. Имуносупресиви (азатиоприн, циклоспорин)-нон Хоџкинов лимфом, карциноми коже, јетре и жучних путева
2. Антинеопластични лекови (бусульфат, хлорамбуцил, циклофосфамид, етилен оксид, етопозид, мелфалан, тиотепа, теросульфат, семустин)-рак мокраћне бешике, дојке, кости, лимфног ткива, леукемије
3. Хормони (диетилстилбестрол, естрогем, естроген-прогестерон)-рак вагине и дојке
4. Антагонист естрогених рецептора (тамоксифен)-рак материце, дојке, јетре
5. Дерматолошки лекови (метоксален)-секундарни карцином
6. Аналгетик(фенацетин)-рак бубрега (50)

1.7.10. Јонизујуће и нејонизујуће зрачење

Међународна агенција за истраживање рака разврстава X зраке, гама зраке и неутроне као агенсе карциногене за људе без обзира на начин ослобађања енергије и продорну моћ. Јонизујуће зрачење доводи до оштећења ДНК, након чега следи ћелијска смрт, а при дуготрајној акумулацији долази до мутација чиме се повећава ризик од рака. Процењује се да је изложеност становништва свим изворима зрачења током одговорна за 1 % свих смртних случајева. Почетком XX века након увођења зрачења у дијагностичко терапијске процедуре запажено је да зрачење може изазвати рак. Високе дозе јонизујућег зрачења користе се у медицини за лечење рака, али и примена радиотерапије може довести до појаве тумора, нарочито хематолошких неоплазми. Последице изложености високим дозама јонизујућег зрачења документоване су у студијама преживелих након експлозије атомских бомби у Хирошими и Нагасакију.

Леукемије су биле прве малигне болести чији је раст забележен и то већ након 3 године од бомбардовања.Највећи пораст забележен је у интервалу од 4-8 година након бомбардовања, а постепено је опадао у наредних 20 година. Јонизујуће зрачење једини је дефинитивни узрок рака штитне жлезде. Током првих 14 година након несреће у Чернобиљу дијагностиковано је 1800 случајева рака штитне жлезде код деце млађе од 15 година у три највише контаминираних

земље: Русија, Украјина и Белорусија. Након дугогодишњих нуклеарних атмосферских проба, на Маршалским острвима, забележен је пораст смртности од рака штитне жлезде.

Радон 122 природан је хемијски инертан гас који произилази из распада ланаца уранијума Земљине коре. Изложеност радону у кући или на радном месту најчешћи су извори излагања јонизујућем зрачењу. Радон је одговоран за настанак 10% свих тумора плућа, као и већу заступљеност ове болести код рудара и подземних минера (95).

Нејонизујуће зрачење подразумева зрачење из извора као што су сунчево зрачење, далеководи, електрична опрема и мобилни телефони (77).

Нејонизујуће зрачење које потиче од сунца укључује ултраљубичасте зраке који представљају фактор ризика з различите врсте рака коже, укључујући базоцелуларни карцином, рак плочастих ћелија и меланом. Погођени су најчешће људи светле коже, црвене коже и склоношћу ка опекотинама. Немелномски тумори обично се појављују на глави, врату и екстермитетима, тј. деловима који су директно изложени зрачењу. Појава меланома обично се повећава после акутних опекотина, током сунчања и спортова на отвореном (96).

Извори електромагнетних поља су далеководи високог напона, трансформатори, моторних електричних возова и све врсте електричне опреме. Магнетна поља предстваљају могуће карценогене. Поред повећаног ризика од леукемија у детињству, тумори мозга и рак дојке приписују се експозицији електромагнетном пољу. Бројне студије укзале су, мада неконзистентно, на повезаност коришћења мобилних телефона са ризиком за настанак малигних неоплазми (96).

1.8. Дефиниција малигних болести

Borst је дефинисао тумор као локално, атипично, аутономно, непрестано и несврсисходно бујање ткива. Данас је термин тумор изједначен са термином неоплазма. Најкомплетнију дефиницију неоплазме дао је Sir Rupert Williams, а она гласи: Неоплазма (from Ancient Greek νεο- neo- "нови" and πλάσμα plasma "формација") је ненормална маса ткива чији је раст некоординиран и надмашује нормална ткива, а постоји у истом прекомерном ступњу, чак и после

престанка стимулуса који га изазивају (42). Канцер је уобичајен назив за све малигне неоплазми и потиче од латинске речи *crab* што значи рак, док назив карцином представља ужи појам и употребљава се за све малигне туморе епителног порекла (19).

Данас постоји више од сто типова малигних неоплазми. Најчешће добијају имена према ткиву или органу од кога потичу (нпр. рак плућа потиче од плућа) или према типу ћелија од којих настаје (52).

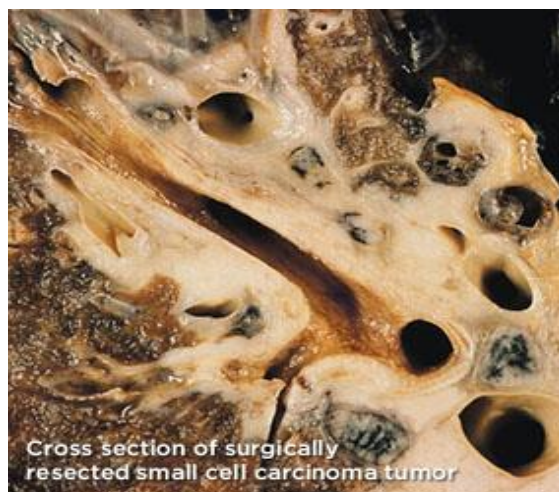
Малигне неоплазме се класификују на два начина:

1. Према типу ћелија од којих потичу (хистолошки тип)
2. Према месту одакле потичу (примарне малигне неоплазме)

Међународни стандард за класификацију и номенклатуру малигних неоплазми према хистолошком типу је Међународна класификација болести за онкологију, треће издање (International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition (ICD-O-3), (52).

Према хистолошком типу канцери се класификују у шест категорија:

1. Карциноми представљају малигне неоплазме епителних ћелија и могу да настану од ектодерма (на кожи) или од ендодерма (на слузокожама). Карциноми чине 80-90% свих канцера (слика1). Карциноми се деле у две велике групе: аденокарциноме и сквамозелуларне карциноме. Аденокарциноми се развијају у органу или жлезди, док карцином сквамозних ћелија потиче од сквамозног епитела. Рано дају лимфогене метастазе, али су код неких карцинома (бубрег, штитна жлезда, простате) ране и хематогене метастазе.



Слика 1: Микроцелуларни карцином плућа

Извор: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Small_cell_carcinoma_of_the_lung.jpg

2. Саркоми представљају малигне мезенхимне туморе. Назив сарком су добили зато што подсећају на рибље месо, тј. имају белу боју и углавном су мекани (сар на грчком значи месо). Потичу од ћелија потпорног и везивног ткива (кости, тетиве, хрскавица, мишићи, масно ткиво). Добијају имена према ткиву од кога потичу (остеосарком, хондросарком, леомиосарком, рабдомиосарком, ангиосарком...). Малигнији су од карцинома, чешће се јављају код млађих људи и дају ране хематогене метастазе.

3. Мијеломи потичу од плазма ћелија коштане сржи.

4. Леукемије представљају малигне неоплазме крви. Потичу од ћелија коштане сржи које су одговорне за хематопоетску продукцију. Леукемије се класификују у неколико група: акутна мијелоцитна леукемија (АМЛ), хронична мијелоцитна леукемија (ЦМЛ), акутна лимфна, лимфоцитна, или лимфобластна леукемија (АЛЛ), хронична лимфна, лимфоцитна, или лимфобластна леукемија (ХЛЛ), еритремија.

5. Лимфоми представљају малигне неоплазме лимфног ткива. Према типу ћелија деле се у две групе: Хоџкинове и не Хоџкинове лимфоме.

6. Мешовити тумори су грађени од два или више типова ћелија (мешовити мезодермални тумор, карциносарком, аденосквамозни карцином, тератокарцином) (21, 22).

1.8.1. Класификација по степену диференцијације (градус)

Одређивање степена диференцијације (градирање) тумора се односи на изглед ћелија тумора виђених под микроскопом. Градус тумора је индикатор брзине раста тумора, зависи од типа канцера и представља значајан фактор у планирању терапије. Ако ћелије тумора личе на ћелије ткива од којих потичу ти тумори се означавају као добро диферентовани. Ови тумори имају тенденцију спорог раста и ширења, у поређењу са слабо диферентованим или недиферентованим туморима. Генерално, према степену агресивности тумори се деле у четири групе.

- Градус 1 - добро диферентовани-ћелије су добро диферентоване и личе на ћелије од којих потичу
- Градус 2—умерено диферентовани-ћелије су мало више измењене у односу на ћелије од којих потичу
- Градус 3 —слабо диферентовани-ћелије су веома измењене
- Градус 4—недиферентовани-ћелије су примитивне, незреле и недиференциране (23,24).

1.8.2. Класификација према стадијуму тумора

Одређивање стадијума малигних неоплазми је засновано на величини примарне лезије, степену захваћености лимфних нодуса као и на присуству (одсуству) хематогених метастаза. У пракси се користе два велика система и то: Union Internationale Contre Cancer (UICC) i American Joint Committee (AJC). UICC користи тзв. ТМН систем, док су по АЈС карциноми подељени од I до IV (26).

ТМН класификација се односи на величину примарног тумора (Т), на захватање регионалних и удаљених лимфних нодуса (Н) и на метастазе у органима (М).

Т-категорија пружа информације о примарном тумору као што су величина, захваћеност органа од ког је настао, као и степен раширености у околна ткива.

Тх-тумор се не може измерити

Т0-нема знакова примарног тумора

Тис-карцином ин ситу

T1-4-означава величину тумора и захваћеност околних структура

N категорија означава степен захваћености лимфних нодуса

Nx-захваћеност лимфних нодуса не може да се процени

No-лимфни нодуси нису захваћени

N1-4-описује величину, локализацију и број захваћених лимфних чворова

M категорија означава степен раширености тумора (метастазе)

Mo-нема метастаза

M1-удаљене метастазе

За одређивање стадијума болести код већине малигнух тумора користи се ТНМ класификација, међутим, постоје малигне неоплазме код којих ТНМ класификација није применљива (23).

На пример, тумори мозга и кичмене мождине се стадирају према типу ћелија и градусу. За одређивање стадијума болести код канцера хематопоеетског и лимфног система користе се различити системи класификације. Ann Arbor staging класификација се користи за стадирање малигнух неоплазми лимфног система (52).

1.9. Клиничка слика

Малигне неоплазме предствљају групу болести која се може манифестовати било којим симптомом или знаком. Симптоми и знаци зависе од локализације тумора, величине, степена захваћености околних структура и од присуства метастаза. Како тумор расте тако притиска органе, крвне судове и нерве. Ако се тумор налази у критичној регији, као што је мождано стабло, чак и као мали, доводи до драматичних симптома и знакова. Међутим, често тумори не дају симптоме и знаке све док не достигну одређену величину. На пример, рак панкреаса не даје симптоме док не порасте довољно велики и притом изврши притисак на нерве што се манифестује јаким болом у леђима.

Малигни тумори могу дати симптоме као што су повишена телесна температура, малаксалост, губитак тежине. Понекад, ћелије канцера продукују

супстанце које доводе до симптома који не потичу од самог канцера. На пример, карцином плућа продукује хормоне који повећавају ниво калцијума крви што последично доводи до осећаја вртоглавице и слабости (23).

Општи симптоми болести узроковани малигним неоплазмама су:

Губитак телесне тежине већи од 10%, без јасног узрока назива се необјашњив губитак телесне тежине. Најчешће се дешава код карцинома панкреаса, желуца, једњака и плућа.

Грозница је веома чест симптом карцинома. Може да буде рани знак болести код леукемије и лимфома, или да се јави у каснијим стадијумима као последица примене хемио или радиотерапије.

Умор такође може да се јави у раним стадијумима малигних болести крви или касније код карцинома колона и желуца као последица хроничног губитка крви.

Бол може бити рани симптом неких карцинома (карцином костију и тестиса). Код тумора мозга јавља се главобоља која је константна и не пролази након примене терапије. Бол у леђима може бити симптом карцинома ректума или оваријума. Уопштено, појава бола углавном значи да се тумор већ проширио на околне структуре или метастазирао.

Промене на кожи. Најчешће промене на кожи су: хиперпигментација, жутица, еритем свраб (52).

Специфични симптоми и знаци су карактеристични за сваку малигну неоплазму посебно.

На пример, рак дебелог црева карактерише дуготрајна опстипација, дијареја, појава крви у столицу. Бол при мокрењу, појава крви у урину карактеристични су за рак простате. Кашаљ који не престаје и искашљавање крви знак су рака плућа. Дуготрајна промуклост симптом је рака ларинкса. Рак дојке карактерише појава безболних чворова у одређеним регијама дојке. Меланом коже се карактерише променом величине, боје, облика младежа (52).

1.10. Дијагностика малигних неоплазми

Када се ради о малигним неоплазмама на њихово постојање треба посумњати на основу симптома болести, на основу физикалног прегледа и понекад, на основу резултата скрининг тестова. Међутим, дефинитивна дијагноза се поставља на основу дијагностичких тестова. Након постављања дијагностичке канцера следи одређивање стадијума болести, а у циљу избора оптималних терапијских процедура.

1. Скрининг тестови служе за откривање малигних неоплазми пре појаве симптома болести. Резултати скрининг тестова ће бити оповргнути или потврђени даљим дијагностичким тестовима. Скрининг тестовима се утврђује да ли је одређена особа у посебном ризику за настанак канцера због година, пола, породичне историје, предходне историје болести и начина живота. Неки скрининг тестови се могу спроводити као део рутинског физикалног прегледа (палпирање лимфних чворова, самопреглед дојке). Код жена најчешће коришћени скрининг тестови су: Папаниколау тест за откривање рака грлића материце и мамографија за откривање рака дојке. Код мушкараца најчешћи скрининг тест је одређивање нивоа простата специфичног антитигена (ПСА) у циљу откривања карцинома простате (29).

2. Најчешће коришћене дијагностичке процедуре су:

А) Ендоскопска испитивања се користе за преглед шупљих органа и телесних шупљина. У већини случајева су неинвазивне. Изводе се помоћу ендоскопа који се састоји од флексибилне цеви која на доњем крају носи оптички систем - светлосни извор и малу камеру помоћу које се слика може преносити на ТВ монитор. Ендоскопија омогућава директан увид-визуализацију подручја од интереса и циљану биопсију. Најчешће ендоскопске претраге су: ларингоскопија, бронхоскопија, езофагоскопија, гастроскопија, ентероскопија, колоноскопија, ректоскопија, хистероскопија, лапароскопија (42,52).

Б) Радиолошка испитивања су од изузетног значаја у раној детекцији и одређивању стадијума малигних тумора. Могу се поделити у две групе: конвенционалне и дигиталне технике визуализације и функције.

Конвенционалне (стандардне) технике су класичне методе: преглед грудног коша, дигестивног и уринарног тракта. Упркос развоју нових, модерних

метода дигиталне радиологије, класична радиологија није изгубила на своме значају (32).

У дигиталне технике радиолошке дијагностике спадају: ултразвук (УЗ), компјутеризована томографија (СТ) и магнетна резонанца (МРИ).

Ултразвучна дијагностика (УЗ) је метода која користи ултразвучне таласе. Обзиром да је наше тело грађено од ткива различите густине, долази до абсопције, рефлексије или дисперзије ултразвучних таласа. УЗ има велику примену у дијагностици малих лезија посебно услед могућности да разликује солидне од течних садржаја. Комбинација УЗ и ендоскопије омогућава визуелизацију зидова шупљих органа и степен туморске инфилтрације у њима. Такође, под контролом УЗ могућа је прецизна иглена биопсија.

Компјутеризована томографија(СТ) представља снимање трансверзалних слојева тела користећи рентгенско зрачење. Са увођењем и усавршавањем ове методе, постигнут је значајан напредак у дијагностици неких, раније неприступачних тумора као на пример тумора мозга. Такође, под контролом СТ могућа је прецизна иглена биопсија сумњивих промена.

Магнетна резонанца не користи јонизујуће зрачење него магнетно поље, па се може применити код деце и трудница. Ова метода омогућава скенирање не само у трансверзалној него и у сагиталној и фронталној равни. Ова метода је посебно вредна за дијагностику тумора централног нервног система (42).

Нуклеарна медицина у дијагностици малигних неоплазми:

Радиоактивни елементи - радиофармак,се уносе интравенски или орално. Пошто се сви радиоактивни елементи спонтано распадају и при томе емитују зрачења, детектује се интензитет његовог присуства и распоред у посматраном органу односно ткиву. На пример, ако се уместо јода употреби радиоактивни J-131, он ће се везивати за штитасту жлезду. Код тумора, на сцинтиграму ће се видети дефекти у везивању радиофармака (хладни чвор).

Позитронска емисиона томографија (ПЕТ) користи глукозу обележену радиоактивним флуором (F-18). Пошто подручја убрзаног метаболизма односно повећане васкуларизације (какви су већином тумори) имају већу потребу за глукозом, код ПЕТ-а се уочавају као појачано накупљањем радиофармака. На овај

се начин могу открити и сасвим мали тумори и метастазе, а такође разликовати рецидиви тумора од некрозе ткива (34)

В) Биопсија је медицинска процедура, која за већину малигних неоплазми, представља једини начин да се постави дефинитивна дијагноза, јер пружа најтачнију анализу ткива. Биопсија представља узимање узорака ткива и њихово микроскопско испитивање. Након микроскопског испитивања патолог се изјашњава да ли дато ткиво садржи туморске ћелије, као и да ли су те ћелије бенигног или малигног порекла (35)

Г) Тумор маркери су супстанце које продукују ћелије канцера или ћелије у организму као одговор на присуство канцера. Већину тумор маркера производе ћелије здравог организма, међутим код карцинома тумор маркери су присутни у знатно вишим концентрацијама. Ове супстанце се могу наћи у крви, урину, столицама. Данас се у клиничкој пракси користи више од двадест врста тумор маркера, међутим не постоји универзални тумор маркер специфичан само за једну врсту тумора. Тумор маркери се користе у откривању, дијагнози и планирању терапије. Одређивање нивоа туморских маркера је значајно за одређивање стадијума болести, као и за процену прогнозе током терапије.

У клиничкој пракси се користе следећи тумор маркери:

1. Алфафетопротеин-карцином јетре, герм цел тумори
2. СА 15-3 карцином дојке
3. СА 19-9 карцином дебелог црева, панкреаса, јетре
4. СА 125 –карцином оваријума
5. Калцитонин-медуларни карцином штитне жлезде
6. СЕА-карцином дебелог црева и дојке
7. Хромогранин А-неуроендокрини тумори
8. PSA-карцином простате
9. Тиреоглобулин-карцином штитне жлезде и многи други (36).

2. ЦИЉ РАДА

Основни циљ истраживања био је утврђивање основних епидемиолошких карактеристика малигнух неоплазми у српском и неалбанском становништву на територији АП КиМ у периоду 2004-2013. године и то:

- Утврђивање општих и специфичних стопа инциденције од малигнух неоплазми
- Утврђивање тренда инциденције малигнух неоплазми
- Утврђивање тренда морталитета малигнух неоплазми
- Утврђивање могућности за формирање регистра за рак на територији АП КиМ и ефикасно спровођење мера примарне и секундарне превенције, увођење обавезног скрининга за рак дојке, грлића материце и рак дебелог црева.
- Предлог мера за смањивање новооболелих и смањивање морталитета малигнух неоплазми.

3. ХИПОТЕЗЕ

У овом раду постављене су следеће хипотезе:

Хипотеза 1: Оболевање од малигнух неоплазми је у порасту у српском и неалбанском становништву на територији АП КиМ и у јужном делу КиМ-енклаве у периоду 2004-2013. године

Хипотеза 2: Оболевање од малигнух неоплазми веће је код мушкараца него код жена на територији АП КиМ и у јужном делу КиМ-енклаве у периоду 2004-2013. године

Хипотеза 3: Умирање од малигнух неоплазми је у порасту код српског и неалбанског становништва на територији АП КиМ и у јужном делу КиМ-енклаве у периоду 2004-2013. Године

Хипотеза 4: Пораст умирања од малигнух неоплазми већи је код мушкараца него код жена на територији АП КиМ и у јужном делу КиМ-енклаве у периоду 2004-2013. године

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Примењена је дескриптивна епидемиолошка студија. Ретроспективно су анализирани подаци о новооболелим и умрлим српским и неалбанским становништвом у периоду 2004-2013. године на територији АП КиМ и јужног дела-енклаве.

Популациони регистар за рак у Србији основан је 1970. године на основу Плана статистичких истраживања од интереса за Републику („Сл. Гласник СРС”, бр. 32/69), а пријављивање и вођење регистра за рак у Републици Србији је законом обавезно од 1986. (21,77). У циљу примене јединствене методологије у вођењу регистра у свим територијлним јединицама бивше Југославије, 1986. године донети су Упутство о начину и поступку пријављивања оболелих од малигнух неоплазми („Сл. лист СФРЈ”, бр. 3/86) и Правилник о обрасцу Регистра и начину његовог вођења, обрасцу пријаве и поступку пријављивања и одјављивања одређених („Сл. гласник СРС”, бр. 42/86) (98).

Како у популационом регистру за рак Републике Србије нема података о оболевању и умирању становништва са територије АП КиМ од 1998. године (21,97,98) , то су подаци за ово истраживање прикупљани из следећих извора: подаци из протокола болничких и ванболничких здравствених установа АП КиМ али и из централне Србије, патохистолошких, цитолошких, хематолошких и других лабораторија, званичних потврда смрти о смрти (ДМ 2 образац), фондова здравственог осигурања и циљаних истраживања. Из пријава малигне неоплазме добијени су основни демографски подаци-узраст, пол, место сталног пребивалишта, подаци о примарној локализацији, патохистолошком налазу, ширењу неоплазме.

На простору КиМ после 1999. године није вршен попис становништва од стране Републике Србије тако да су подаци о процењеном броју становништва на територији АП КиМ добијени од Међународног и Покрајинског Црвеног Крста, УНМИК администрације, Министарства за КиМ и Координационог центра за КиМ (подаци о броју становника за израду социјалних карти). Подаци за процену броја становника добијени су и од Републичког фонда здравственог осигурања (РФЗО) и од Завода за јавно здравље Косовска Митровица (ЗЗЈЗ) који добија

податке од здравствених установа са територије своје надлежности, подаци школских и предшколских установа као и локалних самоуправа.

Процењен број српског и неалбанског становништва на територији АП КиМ према наведеним изворима износи 144,834 становника.

Број становника по општинама: Косовска Митровица(30,0024), Звечан (16,000), Зубин Поток (7,973), Лепосавић (14,503), јужни део покрајине-енклаве (76,334).

Подаци о броју становника приказани су по општинама, по узрасту (укупан број становника), а по полу збирно, без дистрибуције по узрасним групама, јер тих података нема.

Због недостатка узрасно полне дистрибуције становника целе територије АП КиМ и наведених општина са српским и неалбанским становништвом, није било могуће израчунавање узрасно специфичних стопа инциденције и морталитета, а самим тим није била могућа примена стандардизација стопа инциденције и морталитета.

4.1. Статистичка обрада података

Сви подаци о оболелима и умрлима од малигнух неоплазми унети су у посебну базу посебно креирану за ово истраживање. Малигне неоплазме су шифриране према Међународној класификацији болести-десета ревизија, књига 1 (шифре C00-C96), (99) и према Међународној класификацији онколошких болести-друго издање (шифре 8000/3-9941/3), (100). Нису обухваћени тумори “in situ” (шифре D00-D09).

Квантитативна статистичка анализа добијених података спроведена је на рачунару. Израчунавани су релативни бројеви, просечне вредности, проценти, нестандардизоване годишње стопе инциденције и морталитета, специфичне просечне годишње стопе, нестандардизоване стопе према полу, нестандардизоване специфичне стопе према примарној локализацији малигног процеса.

Сви добијени подаци су шифрирани и унети у базу података. За уписивање, рангирање, груписање, табеларно и графичко приказивање података, коришћен је Excell program iz Microsoft Office 2007 програмског пакета.

Кретање општих и специфичних стопа инциденције и морталитета током посматарног периода приказано је линеарним трендовима. Линеарни тренд представља линеарни регресиони модел у коме је независна промењива величина (x) време. Линеарна функција тренда одређена је помоћу једначине $y = a + bx$. Резултати статистичке анализе приказани су табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

У посматраном периоду 2004-2013. године на територији АП КиМ, у српском и неалбанском становништву, забележено је укупно 1708 новооболелих од малигнух неоплазми 1027 (60%) мушкараца и 681 (40%) жена. Просечна годишња нестандардизова стопа инциденције износила је 117,92 на 100 000 становника.

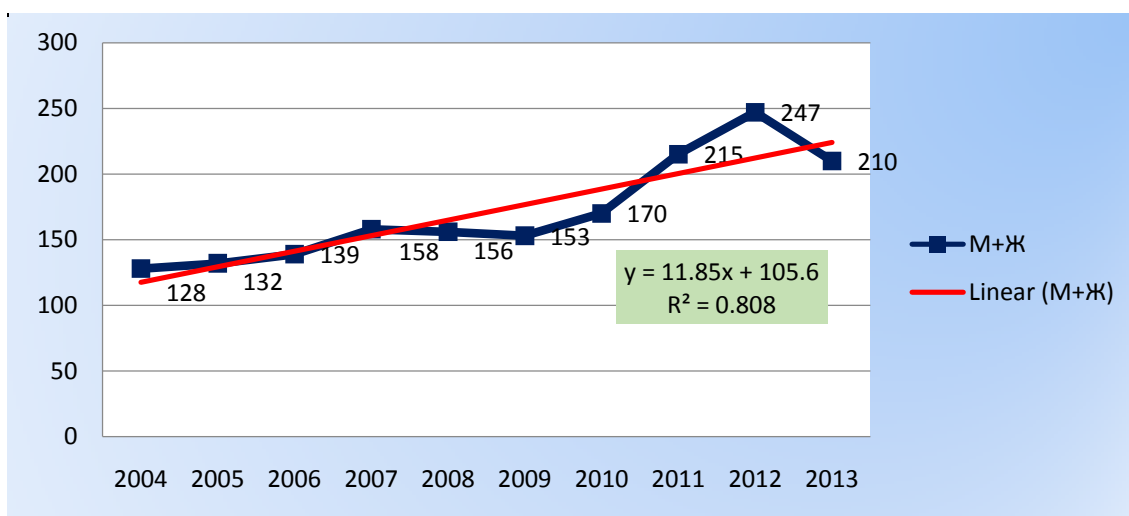
Годишње нестандардизоване стопе инциденције кретале су се од 88,4 (2004.) до 115 (2013.) на 100 000 становника. Годишње стопе инциденције приказане су на табели 1.

Табела 1. Укупан број новооболелих од малигнух неоплазми и годишње нестандардизоване стопе инциденције на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Година	Број новооболелих	Годишња стопа инциденције
2004	128	88,38
2005	132	91,14
2006	139	95,97
2007	159	100,09
2008	156	107,71
2009	153	105,64
2010	170	117,38
2011	215	148,45
2012	247	170,54
2013	210	144,99
Укупно	1708	Просечна годишња нестандардизована стопа инциденције 117,9

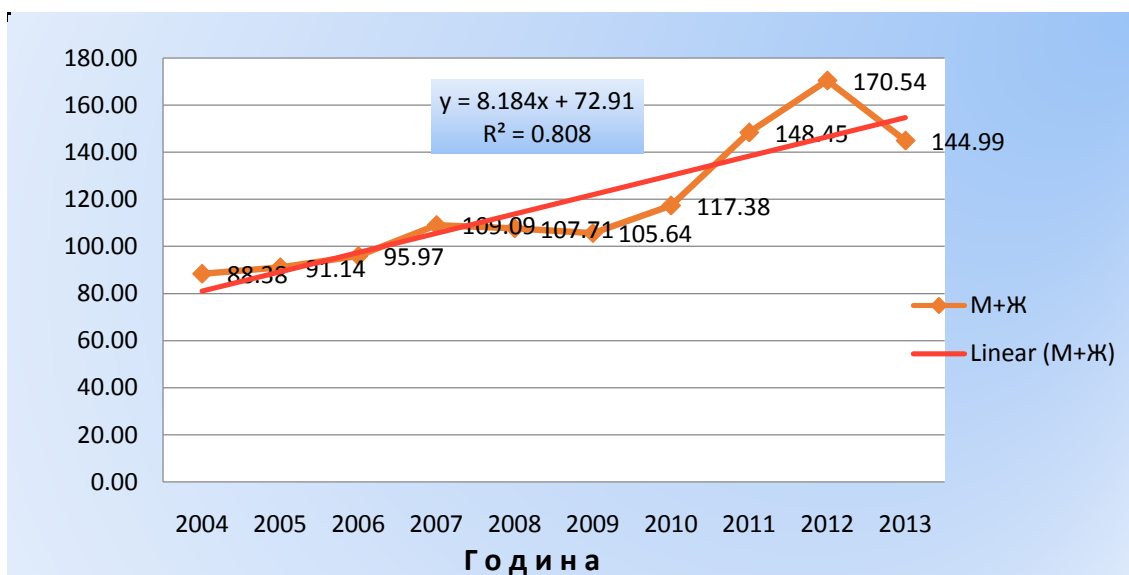
Према подацима из табеле 1, постоји континуирани пораст годишњих нестандардизованих стопа инциденције у посматраном десетогодишњем периоду.

На графикону 1. приказан је тренд инциденције малигних неоплазми на основу укупног броја новооболелих на територији КиМ у периоду 2004-2013.



Графикон 1. Линеарни тренд инциденције малигних неоплазми у српском и неалбанском становништву, АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

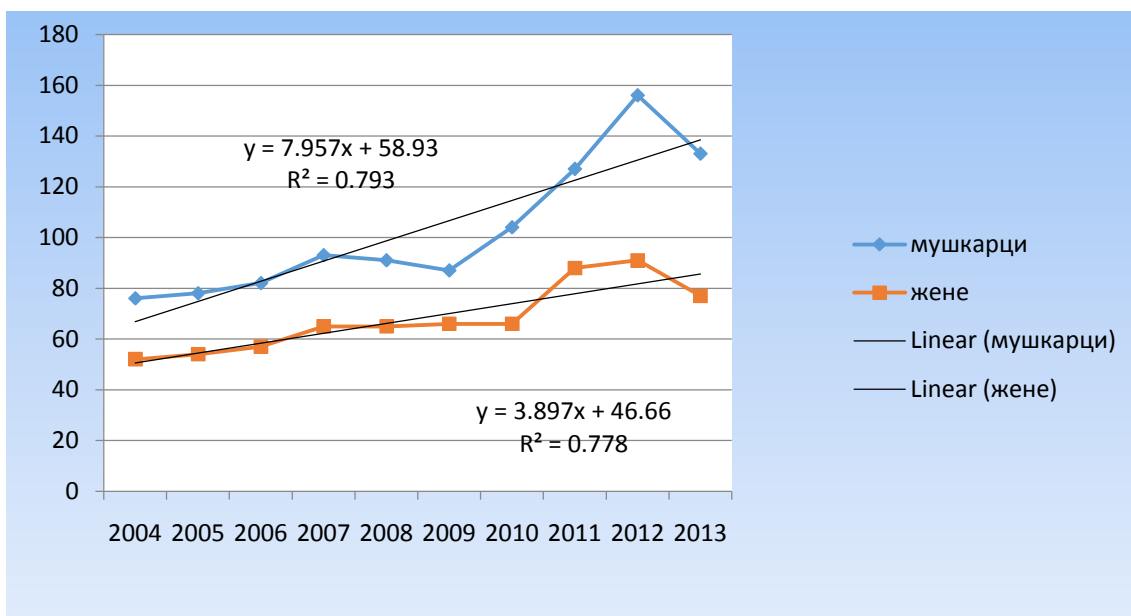
Утврђен је континуирани пораст броја новооболелих од малигних неоплазми у посматраном десетогодишњем периоду. Годишње се број новооболелих повећавао за 106. Према вредности линеарног тренда ($y=11,85x+105,6$, $R^2=0,808$) пораст броја новооболелих је статистички значајан.



Графикон 2. Линеарни тренд малигних неоплазми на основу нестандардизованих годишњих стопа инциденције на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Постоји статистички значајан пораст тренда годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигнух неоплазми у становништву АП КиМ у периоду 2004-2013. године ($y=8,184x-72,91$, $R^2=0,808$).

На графикону 3. приказан је линеарни тренд инциденције малигнух неоплазми према полу.



Графикон 3. Линеарни тренд инциденције малигнух неоплазми према полу на територији КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Према вредности линеарног тренда, постоји континуиран пораст броја новооболелих мушкараца у периоду 2004-2013. године и утврђени пораст је статистички значајан ($y=7,957x + 58,93$, $R^2=0,793$). Годишње се број новооболелих мушкараца повећавао за 59.

Статистички значајан пораст тренда инциденције малигнух неоплазми утврђен је и код жена ($y=3,897x+46,66$, $R^2=0,778$). Пораст броја новооболелих жена годишње износио је 46.

Мушкарци су у просеку оболевали 1,5 пута више од жена.

На табели 2. приказан је број новооболелих од малигнух неоплазми према полу и нестандардизоване годишње стопе инциденције.

Табела 2. Број новооболелих мушкараца и жена и нестандардизоване годишње стопе инциденције малигнух неоплазми на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

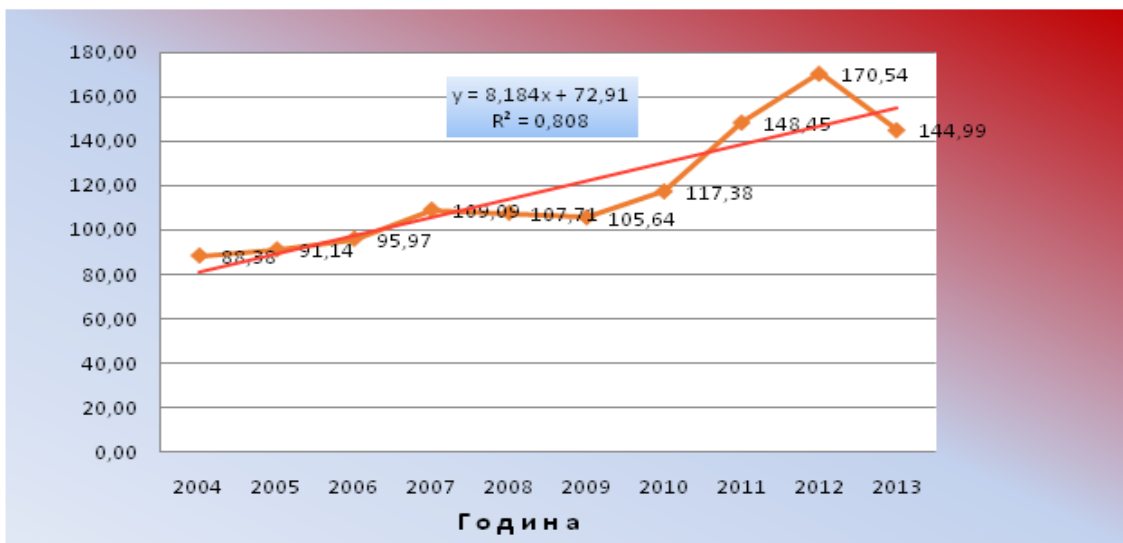
Година	Мушкарци		Жене	
	Број	Стопа	Број	Стопа
2004	76	101,55	52	74,29
2005	78	104,22	54	77,15
2006	82	109,57	57	81,43
2007	93	124,27	65	92,86
2008	91	121,59	65	92,86
2009	87	116,25	66	94,29
2010	104	138,96	66	94,29
2011	127	169,70	88	125,72
2012	156	208,45	91	130,01
2013	133	177,71	77	110,01

У посматраном периоду забележено је укупно 1027 новооболелих мушкараца и 681 новооболела жена.

Најнижа годишња нестандардизована стопа инциденције код мушкараца утврђена је 2004. (101,55/100 000 мушкараца) а највиша годишња стопа инциденције код мушкараца утврђена је 2012. (208,45/100 000 мушкараца). Најнижа годишња стопа инциденције код жена утврђена је 2004.(74,29/100 000 жена). а највиша годишња стопа инциденције код жена била је 2012. (130,01/100 000 жена).

Током целог посматраног десетогодишњег периода годишње нестандардизоване стопе инциденције биле су више код мушкараца него код жена, у просеку 1,5 пута.

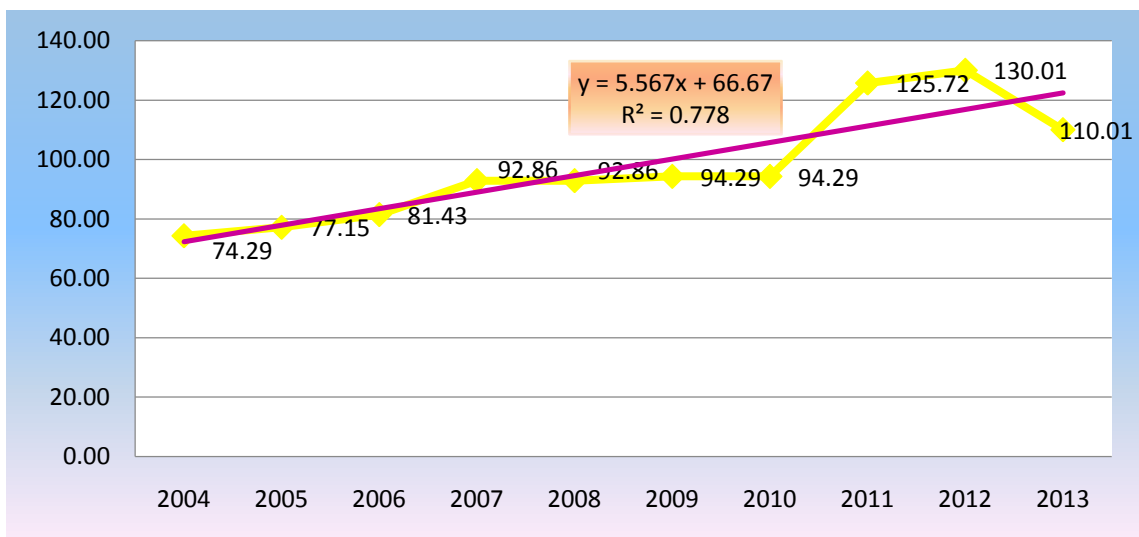
На графикону 4. приказан је линеарни тренд нестандардизованих годишњих стопа инциденције за малигне неоплазме код мушкараца



Графикон 4. Линеарни тренд на основу нестандардизованих годишњих стопа инциденције код мушкараца са територије АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Утврђен је статистички значајан пораст тренда инциденције малигну неоплазми код мушкараца ($y=8,184x + 72,91$, $R^2=0,808$).

На графикону 5 приказан је линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигну неоплазми код жена.



Графикон 5. Линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигну неоплазми код жена на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Утврђен је континурани пораст годишњих стопа инциденције за малигне неоплазме у женској популацији. Постоји статистички значајан пораст тренда инциденције ($y=5,567x+66,67$, $R^2=0,778$).

На табели 3. приказане су нестандардизоване стопе инциденције од свих малигних неоплазми у општинама АП КиМ у посматраном десетогодишњем периоду.

Табела 3. Годишње нестандардизоване стопе инциденције од малигних неоплазми према општинама напростору АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004-2013. године.

Општине	Година									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Косовска Митровица	86,60	86,60	86,60	149,88	146,55	113,24	153,21	156,54	186,52	156,54
Звечан	131,25	137,50	150,00	131,25	131,25	150,00	150,00	118,00	156,25	156,25
Зубин Поток	200,68	225,76	238,30	163,05	163,05	225,76	200,68	175,59	137,97	188,13
Лепосавић	206,85	206,85	220,64	227,54	220,64	234,43	255,12	289,60	317,18	255,12
Остали („јужнидео“А ПКМ)	45,80	47,16	49,78	60,26	60,26	56,33	61,57	121,83	142,79	112,66

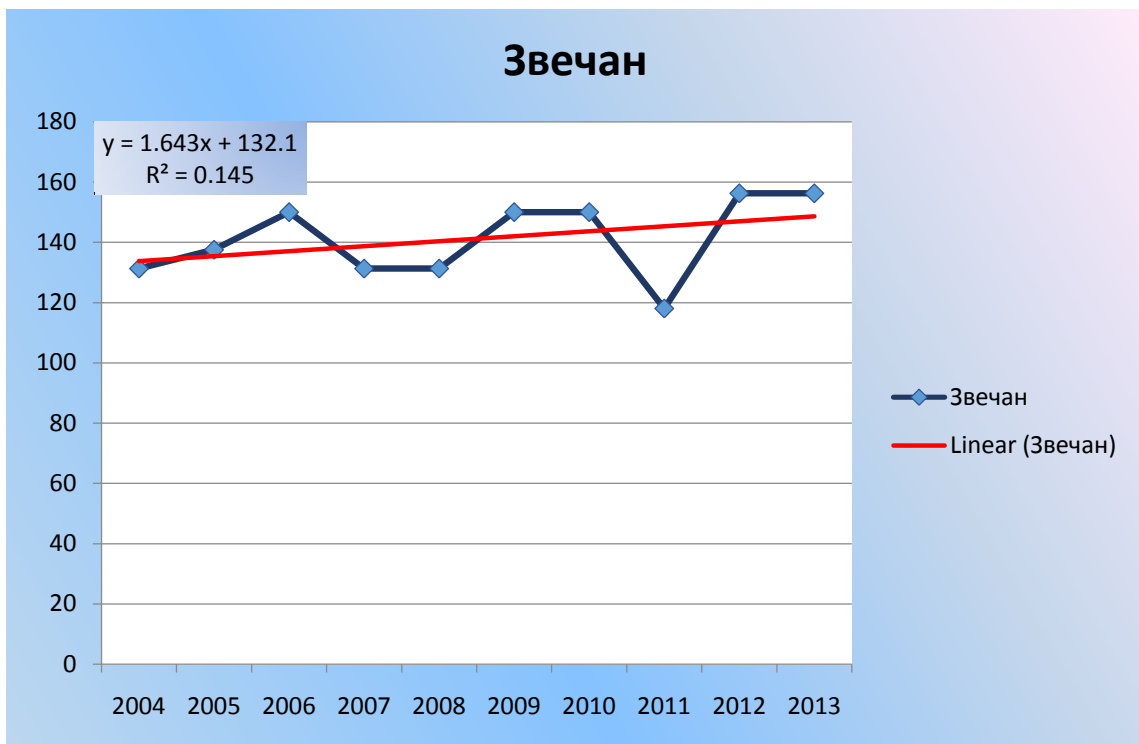
На графикону 6. приказан је линеарни тренд годишњих нестандардизованих стопа инциденције за малигне неоплазме у општини Косовска Митровица.



Графикон 6. Линеарни тренд годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигнух неоплазми у општини Косовска Митровица (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Утврђен је статистички значајан пораст тренда инциденције малигнух неоплазми у становништву општине Косовска Митровица у периоду 2004-2013. године ($y=10,03x+77,05$, $R^2=0,710$).

На графикону 7. приказан је линеарни тренд инциденције малигнух неоплазми у општини Звечан.



Графикон 7. Линеарни тренд годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигнух неоплазми у становништву општине Звечан (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Тренд инциденције за малигне неоплазме у општини Звечан показује благи пораст али нема статистичке значајности ($y=1,643x+132,1$, $R^2=0,145$).

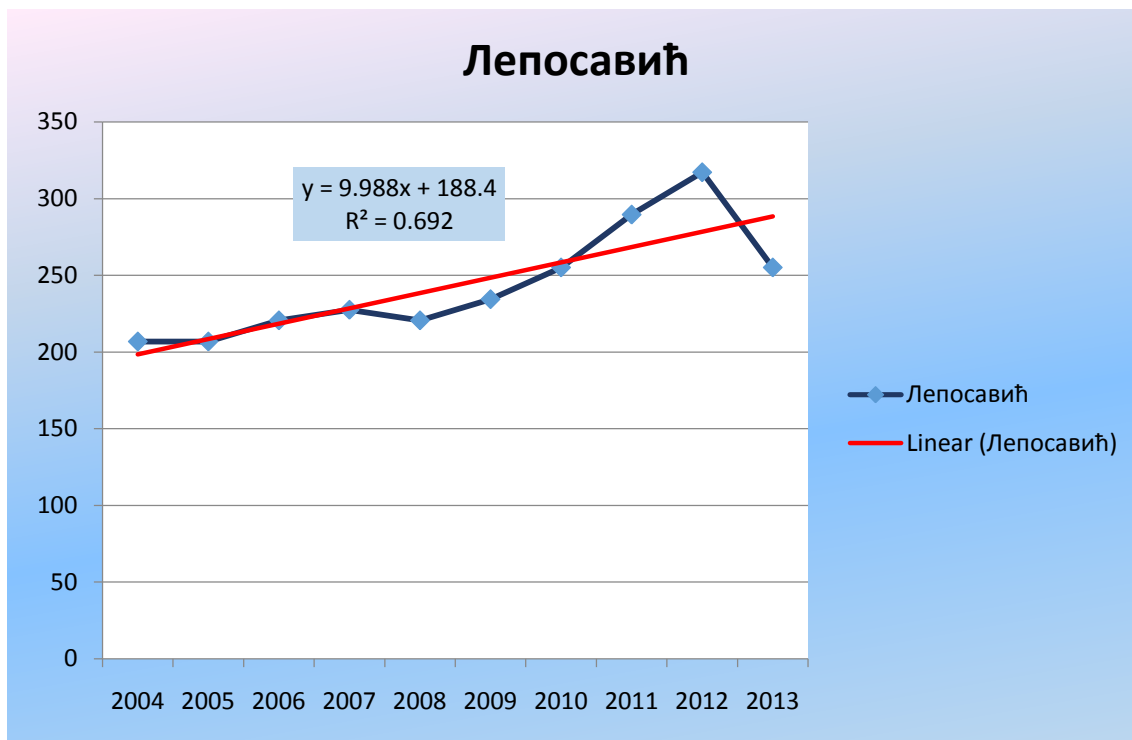
На графикону 8. приказан је линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције у општини Зубин Поток.



Графикон 8. Линеарни тренд годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигних неоплазми у општини Зубин Поток (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Утврђен је пад линеарног тренда инциденције малигних неоплазми у посматраном десетогодишњем периоду ($y = -5,524x + 220,8$, $R^2 = 0,240$) у општини Зубин Поток, али пад није статистички значајан.

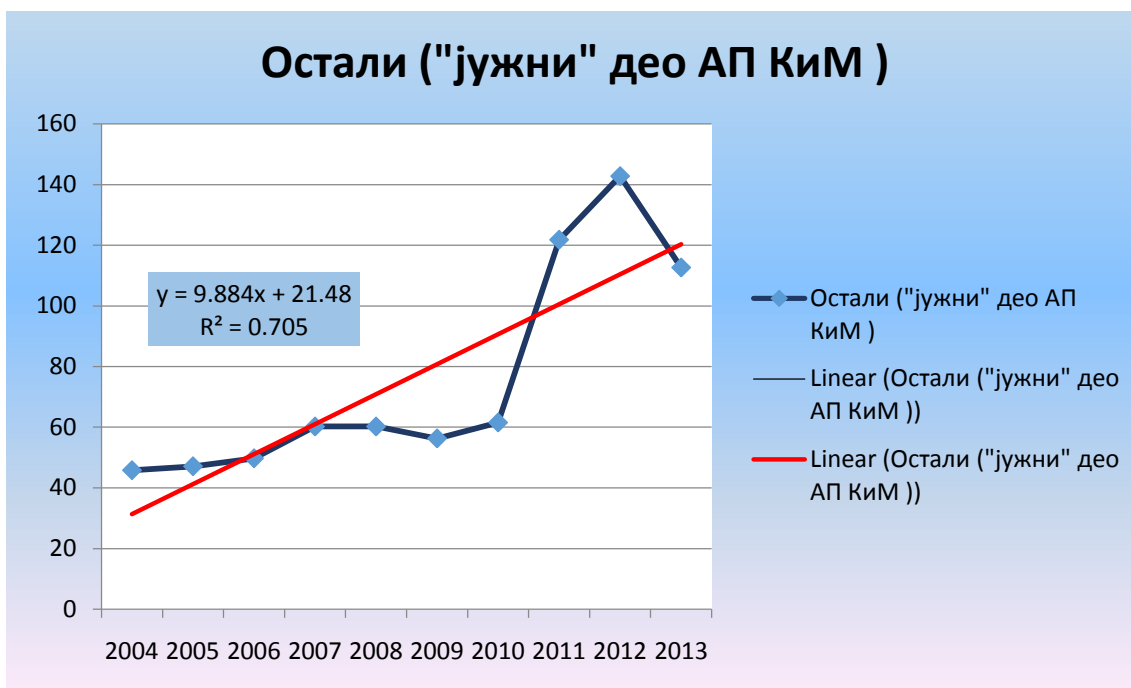
На графикону 9. приказан је тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције у општини Лепосавић у периоду 2004-2013. године.



Графикон 9. Линеарни тренд годишњих нестандардизованих стопа инциденције малигних неоплазми у општини Лепосавић (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Према утврђеној вредности линеарног тренда $y=9,988x+188,4$ и $R^2=0,692$ постоји статистички значајан пораст тренда инциденције у посматраном десетогодишњем периоду.

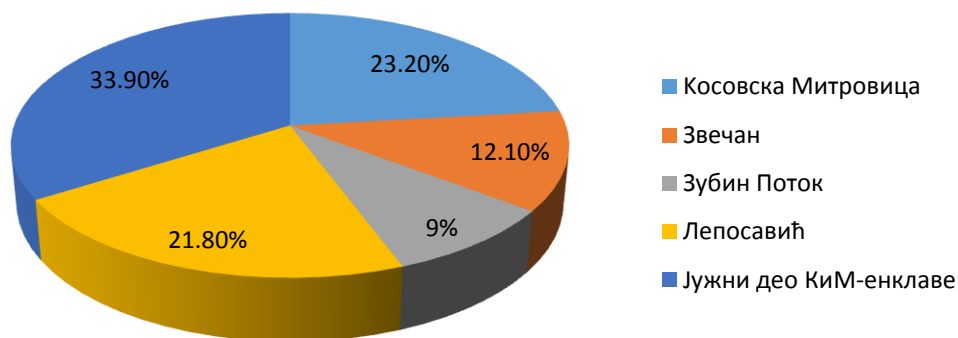
На графикону 10. приказан је линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције на територији јужног дела КиМ .



Графикон 10. Линеарни тренд на основу нестандардизованих стопа инциденције малигних неоплазмина територији „јужног дела АП КиМ“ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

У периоду 2004-2013. године утврђен је статистички значајан пораст тренда инциденције малигних неоплазми на територији „јужног дела АП КиМ“ ($y=9,884x+21,48$ $R^2=0,705$). У просеку годишње се број од малигних болести повећавао за 21.

На графикону 11. приказана је дистрибуција новооболелих према општини општинама сталног боравка у АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.



Графикон 11. Дистрибуција новооболелих према месту сталног боравка на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Према подацима са графикона 11, највећи број новооболелих био је са територије јужног дела АП КиМ 579(33,9%), затим следе Косовска Митровица 397(23,2%), Лепосавић373(21,8%), Звечан 206(12,1%)и Зубин Поток153(9%).

На табели 4. приказан је број новооболелих и просечне годишње нестандардизоване стопе инциденције најчешћих малигних неоплазми према општинама.

Табела 4. Број новооболеих од најчешћих малигних неоплазми и просечне годишње нестандардизоване стопе инциденције у општинама АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Општина	Малигне неоплазме											
	Рак коже		Рак плућа		Рак мокраћне бешике		Рак дебелог црева		Рак ларинкса		Рак језика	
	број	стопа	број	стопа	број	стопа	број	стопа	број	стопа	број	стопа
Косовска Митровица	70	23,31	71	23,64	45	15,0	22	7,3	7	2,33	4	1,33
Звечан	26	16,3	19	11,9	50	31,3	21	13,1	0	0	5	3,1
Зубин Поток	37	46,4	16	20,1	16	20,1	6	7,5	0	0	8	10,0
Лепосавић	72	49,6	38	26,2	35	24,1	13	8,9	32	22,1	4	2,8
Остали јужни део АП КиМ	99	12,9	58	7,6	30	6,5	44	5,76	13	1,7	14	1,8

У општини Косовска Митровица највиша просечна годишњана стандардизована стопа инциденције утврђена је за рак плућа (23,64/100 000), а иза њега следе, немеланомски рак коже (23,3/100 000 становника), рак мокраћне бешике (15,0/100 000), рак дебелог црева (7,3/100 000), рак ларинкса (2,33/100 000) и рак језика (1,33/100 000).

У општини Звечан утврђена је највиша просечна годишња нестандардизована стопа инциденције за рак мокраћне бешике (31,3/100 000 становника), на другом месту био је немеланомски рак коже (16,3/100 000), на трећем рак дебелог црева (13,1/100 000), на четвртном рак плућа (11,9/100 000), на петом рак језика (3,1/100 000 становника). Није утврђено оболевање од рака ларинкса.

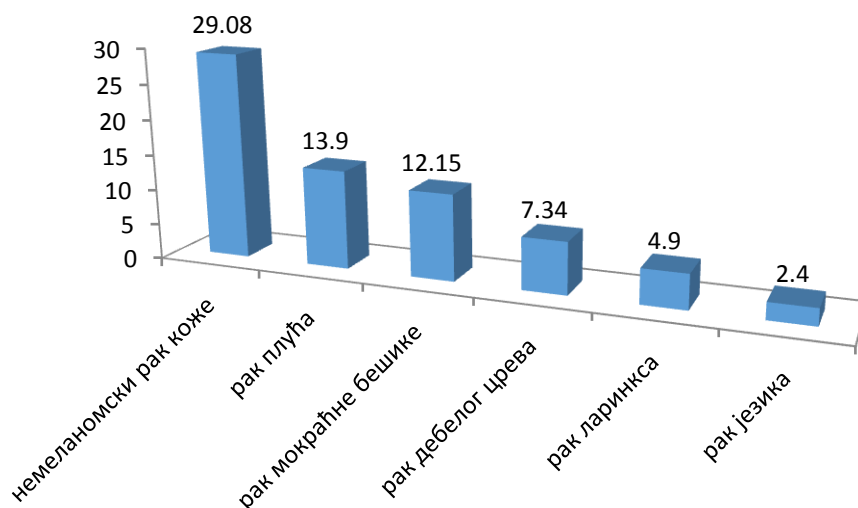
Највиша просечна годишња нестандардизована стопа инциденције у општини Зубин Поток била је за немеланомски рак коже (46,4/100 000 становника), за рак плућа и рак мокраћне бешике утврђена је иста стопа од

(20,1/100 000 становника), рак језика имао је стопу инциденције од (10,0/100 000 становника) а рак дебелог црева (7,8/100 000 становника). Није утврђено оболевање од рака ларинкса.

У општини Лепосавић на првом месту био је немеланомски рак коже (49,6/100 000), рак плућа (26,2/100 000), рак мокраћне бешике (24,1/100 000), рак ларинкса (22,1/100 000), рак дебелог црева (8,9/100 000) и рак језика (2,8/100 000).

У енклавама у јужном делу АП КиМ немеланомски рак коже (12,9/100 000), рак плућа (7,6/100 000), рак мокраћне бешике (6,5/100 000), рак дебелог црева (5,76/100 000), рак језика (1,8/100 000) и рак ларинкса (1,7/100 000).

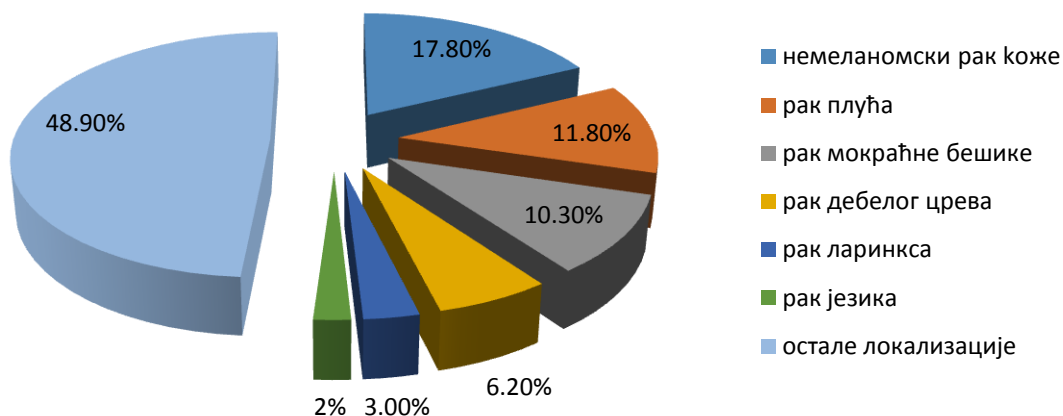
На графикону 13. приказане су најчешће малигне неоплазме према висини просечних годишњих нестандардизованих стопа.



Графикон 13. Најчешће малигне неоплазме у становништву АП КиМ (српско и неалбанско становништво) према висини просечних годишњих нестандардизованих стопа инциденције у периоду од 2004 - 2013. године.

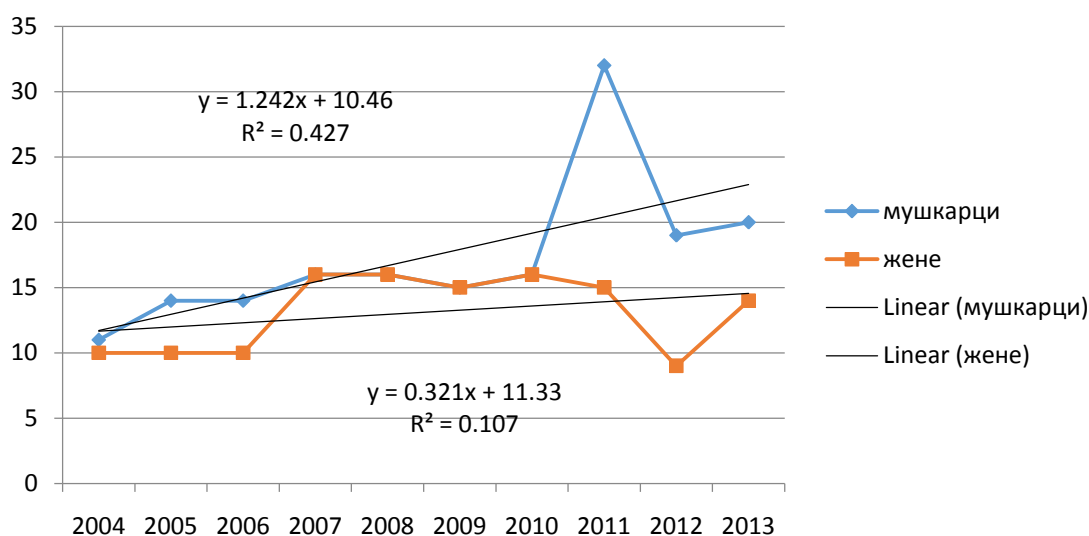
У посматраном периоду највишаса просечна годишња нестандардизована стопа инциденције била је за немеланомски рак коже (29,08/100 000), рака плућа (13,9/100 000), рака мокраћне бешике (12,15/100 000), рака дебелог црева (7,34/100 000), рака ларинкса (4,2/100 000) и рака језика (2,41/100 000 становника).

На графикону 14. приказана је дистрибуција водећих локализација малигних неоплазми према утврђеном броју новооболелих особа.



Графикон 14. Водеће локализације малигних неоплазми као узрок оболевања становништва на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

На првом месту као узрок оболевања становништва у посматраном периоду био је немеланомски рак коже са учешћем од 17,8%, на другом рак плућа са учешћем од 11,8% и на трећем рак мокраћне бешике са 10,3%, на четртом рак дебелог црева 6,20%, на петом рак ларинкса 3,5, на шестом рак језика 2%.

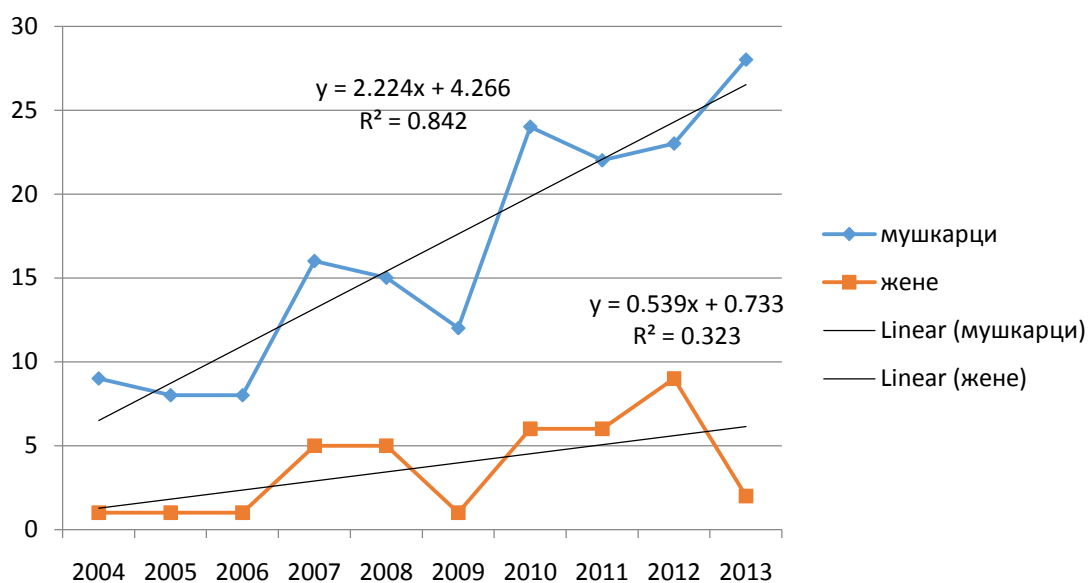


Графикон 15. Линеарни тренд инциденције на основу укупног броја новооболелих мушкараца и жена од немеланомског рака коже, на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

У посматраном десетогодишњем периоду забележен је пораст броја новооболелих од немеланомског рака коже и код мушкараца и код жена. Пораст броја новооболелих био је статистички значајан само код мушкараца ($y=1,242x+10,46$, $R^2=0,427$). Годишње се број новооболелих мушкараца повећавао за 11.

Годишње се број новооболелих жена повећавао исто за 11, али на основу утврђене вредности линеарног тренда забележени пораст није статистички значајан ($y=0,321x+11,33$, $R^2=0,107$).

На графикону 16. приказано је кретање новооболелих од рака плућа у посматраном десетогодишњем периоду.

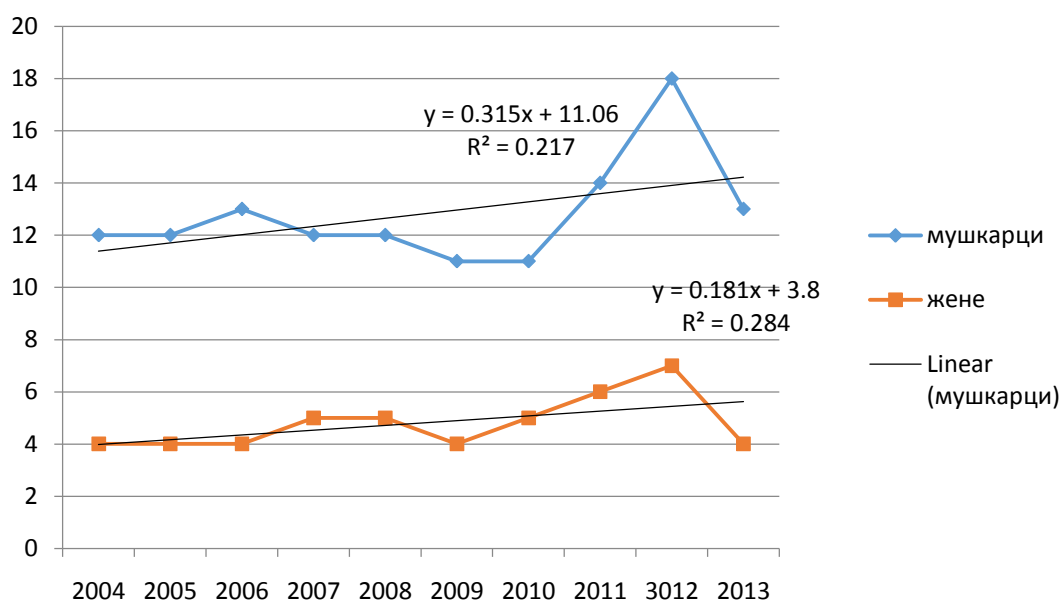


Графикон 16. Линеарни тренд инциденције за рак плућа према полу на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

У посматраном периоду број новооболелих мушкараца од рака плућа био је 4,5 пута већи од броја новооболелих жена. Забележен је статистички значајан пораст броја новооболелих мушкараца ($y=2,224x+4,266; R^2=0,842$). Број новооболелих мушкараца од рака плућа повећавао се на годишњем нивоу за 4. Тренд инциденције има тенденцију пораста и у наредном периоду.

Број новооболелих жена које су оболеле од рака плућа у периоду 2004-2013. био је доста неуједначен. После највишег утврђеног броја новооболелих 2012. забележен је нагли пад 2013. године. И поред великих разлика у броју новоболелих жена, линеарни тренд инциденције показује статистички значајан пораст ($y=0,539x +0,733; R^2=0,323$).

Подаци о броју новооболелих рака мокраћне бешике и линеарни трендови према полу новооболелих, приказани су на графикону 17.

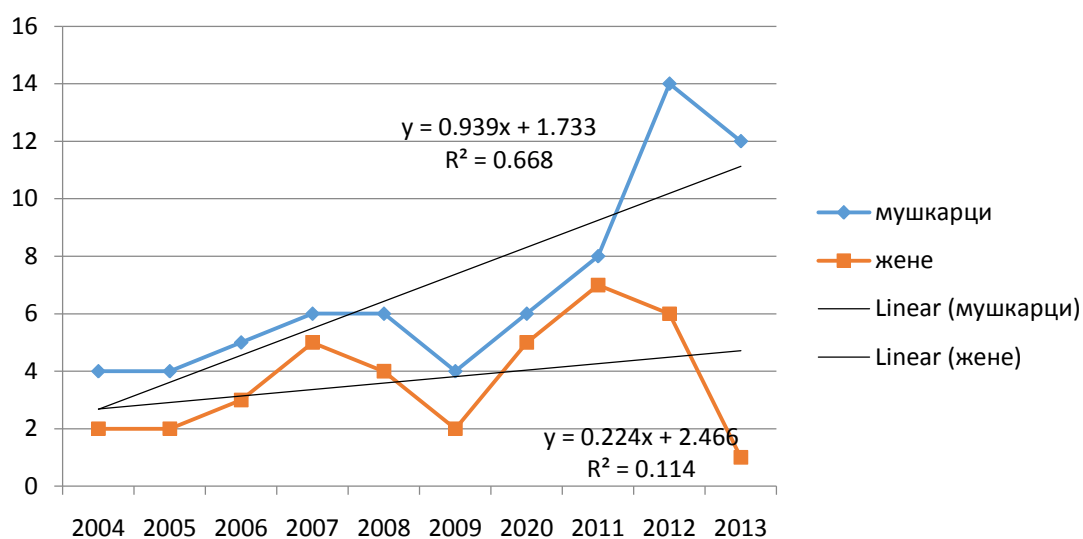


Графикон 17. линерани тренд инциденције рака мокраћне бешике према полу на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Утврђен је пораст инциденције рака мокраћне бешике код мушкараца, а број новооболелих годишње повећавао се за 11. Линеарни тренд инциденције показује тенденцију пораста. ($y=0,315x + 11,06$; $R^2=0,217$). Мушкарци су 2,7 пута више оболевали од рака мокраћне бешике него жене у просеку.

Број новооболелих жена од рака мокраћне бешике повећавао се годишње за 4. Тренд инциденције показује тенденцију пораста у наредном периоду ($y=0,181x + 3,8$; $R^2=0,284$).

На графикону 18. приказан је линеарни тренд новооболелих од рака дебелог црева на територији АП КиМ у периоду 2004-2013.



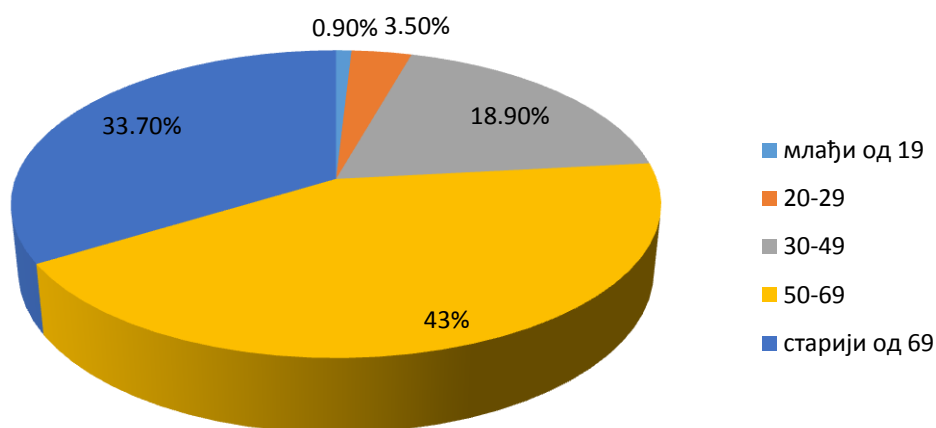
Графикон 18. Линеарни тренд инциденције рака дебелог црева према полуна територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Постоји статистички значајан пораст броја новооболелих мушкараца од рака дебелог црева а тренд инциденције показује статистички значајан пораст ($y=0,939x + 1,733$; $R^2=0,668$). Мушкарци су 1,9 пута више оболевали од жена у просеку, у истом периоду.

Број новооболелих жена од рака дебелог црева показао је велико колебање у посматраном периоду. Број новооболелих жена повећавао се за 2 годишње у просеку. Тренд инциденције рака дебелог црева показује тенденцију пораста ($y=0,224x + 2,466$; $R^2=0,114$).

Структура према узрасту новооболелих од малигнух неоплазми на територији АП КиМ у српском и неалбанском становништву у периоду 2004-2013. године приказана је на графикону 19.

Највећи број новооболелих био је старости од 50 до 69 година. На другом месту по заступљености били су старији од 69 година који су учествовали са 33,7%, што представља једну трећину свих новооболелих. Мање од 1% чинили су новооболели млађи од 19 година (графикон 19).

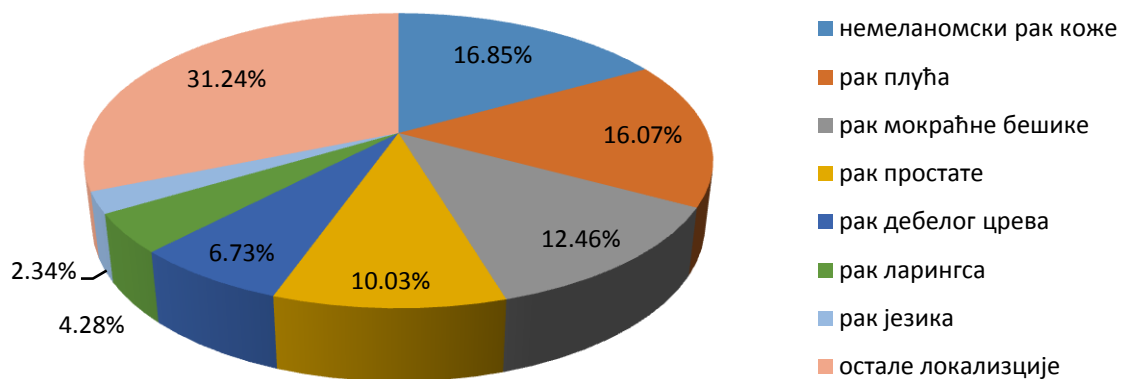


Графикон 19. Старосна структура новооболелих од малигнух неоплазми на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

5.1. Оболевање мушкараца од малигнух неоплазми у периоду 2004-2013. године

На територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) укупно је утврђено 1027 новооболелих мушкараца. У оболевању од малигнух неоплазми учествовали су са 60%.

На графикону 20 приказана је структура водећих локализација малигнух неоплазми у мушкој популацији на посматраниј територији у десетогодишњем периоду.



Графикон 20. Најчешће малигне неоплазме у мушкој популацији на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

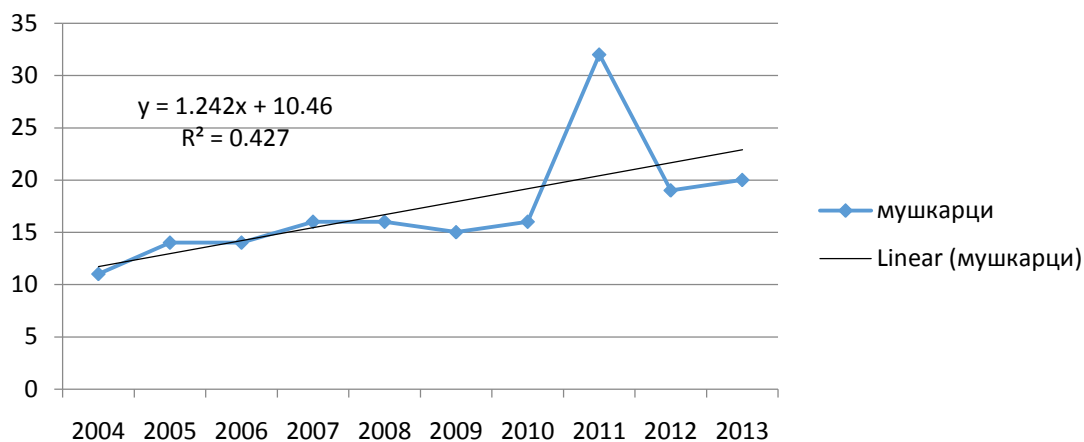
На првом месту по учесталости у односу на све малигне неоплазме утврђене у мушкој популацији, био је немеланомски рак коже са 16,85%, на другом рак плућа са 16,07%, на трећем рак мокраћне бешике са 12,46%.

Табела 5. Број новооболелих мушкараца и годишње нестандардизоване стопе рака плућа у мушкој популацији на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Година	Рак плућа- (ICD-C34)	
	Број	Стопа
2004	9	12,03
2005	8	10,69
2006	8	10,69
2007	16	21,38
2008	15	20,04
2009	12	16,30
2010	24	32,07
2011	22	29,40
2012	23	30,73
2013	28	37,41

Годишње стопе кретале су се од (10,6/100 000 мушкараца до 37,41/100 000 мушкараца).

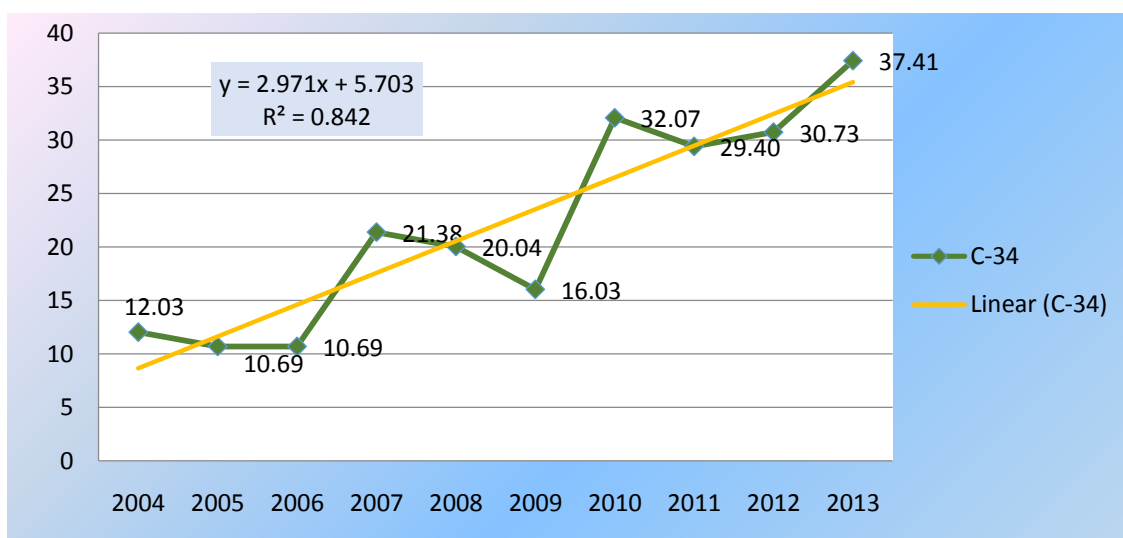
На графикону 20. приказан је линеарни тренд инциденције немеланомског рака на основу броја новооболелих од немеланомског рака коже код мушкараца.



Графикон 20. Линеарни тренд инциденције на основу броја новооболелих мушкараца од немеланомског рака коже, на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Према вредности тренда инциденције, пораст броја новооболелих мушкараца од немеланомског рака коже је статистички значајан ($y=1,242x+10,46$, $R^2=0,427$). Годишње се број повећавао за 10 новооболелих.

На графикону 21. приказан је линеарни тренд годишњих нестандардизованих стопа инциденције рака плућа у мушкој популацији.



Графикон 21. Линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције рака плућа у мушкој популацији, на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

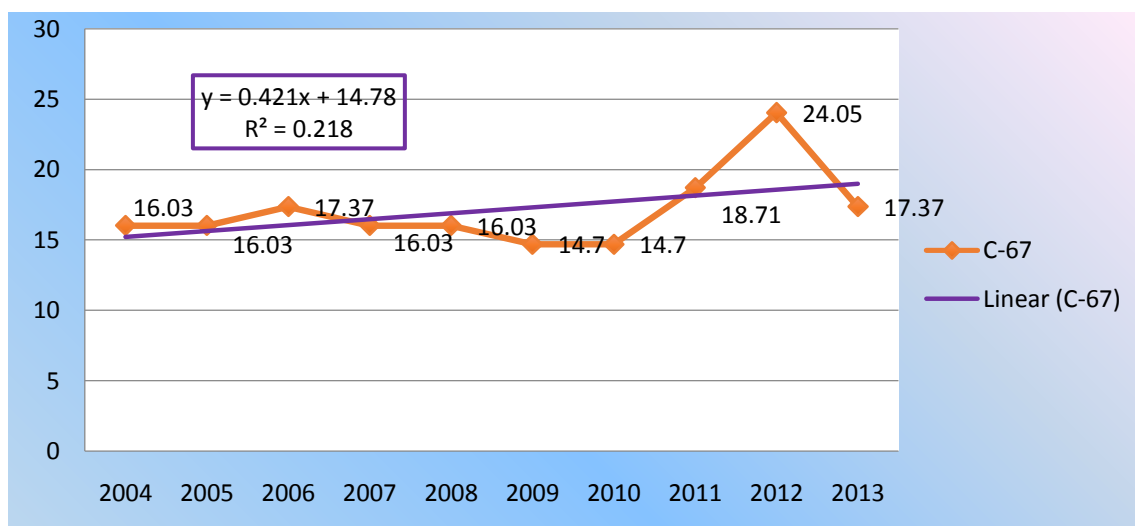
Постоји статистички значајан пораст тренда инциденције рака плућа ($y=2,9716x+5,7003$, $R^2=0,8423$) у мушкој популацији.

Табела 6. Број новооболелих мушкараца и годишње нестандардизоване стопе рака мокраћне бешике у мушкој популацији на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Година	Рак мокраћне бешике - (ICD C67)	
	Број	Стопа
2004	12	16,03
2005	12	16,03
2006	13	17,37
2007	12	16,03
2008	12	16,30
2009	12	14,70
2010	12	14,70
2011	14	18,71
2012	18	24,05
2013	13	17,37

Годишње нестандардизоване стопе инциденције рака мокраћне бешике кретале су се од (14,70/100 000 мушкараца до 24,05/100 000).

На графикону 22. приказан је линеарни тренд годишњих стопа инциденције рака мокраћне бешике у мушкој популацији.



Графикон 22. Линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције рака мокраћне бешике у мушкој популацији на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

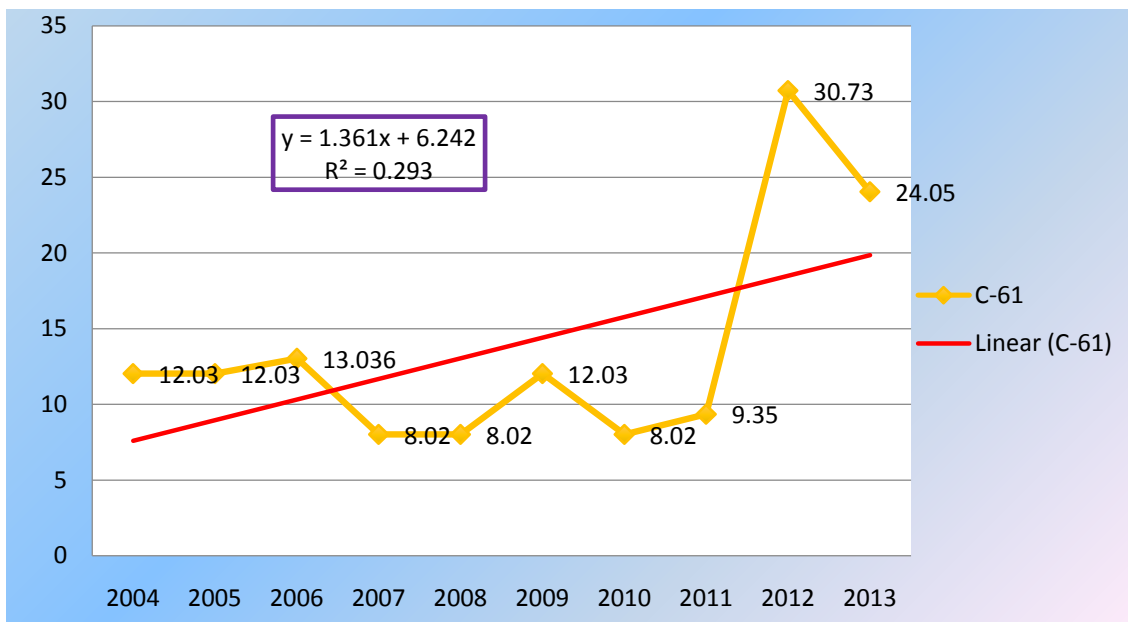
Утврђен је пораст тренда инциденције рака мокраћне бешике ($y=0,421x+14,78, R^2=0,218$) али пораст није статистички значајан.

Табела 7. Број новооболелих мушкараца и годишње нестандардизоване стопе рака простате у мушкој популацији на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Година	Рак простате - (ICD-C61)	
	Број	Стопа
2004	9	12,03
2005	9	12,03
2006	10	13,03
2007	6	8,02
2008	6	8,02
2009	9	12,03
2010	6	8,02
2011	7	9,35
2012	23	30,73
2013	18	24,0

У посматраном периоду утврђено је 103 новооболела мушкараца од рака простате. Годишња нестандардизована стопа инциденције кретала се од 8,02 до 30,73/100 000 мушкараца.

На графикону 23. приказан је линеарни тренд годишњих стопа инциденције рака простате у мушкој популацијина територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.



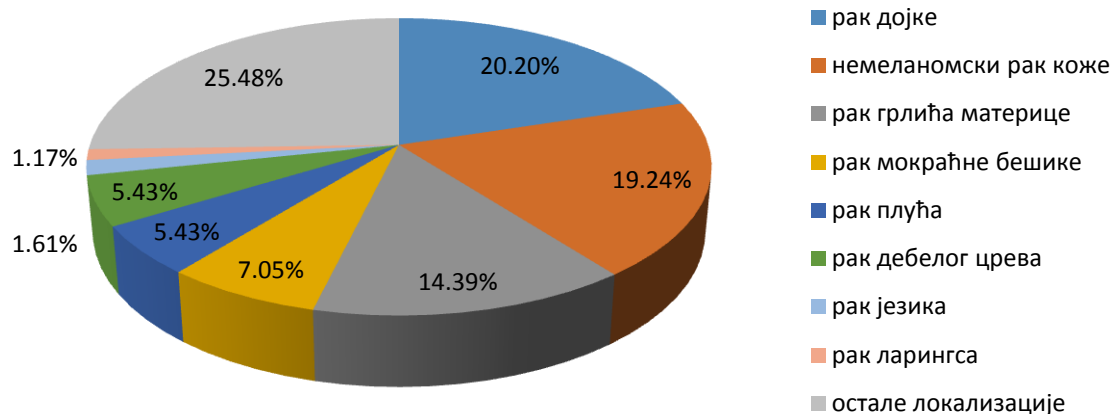
Графикон 23. Линеарни тренд на основу нестандардизованих годишњих стопа инциденције рака простате у мушкој популацији, на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Постоји станистички значајан пораст тренда инциденције рака простате у мушкој популацији АП КиМ ($y=1,3616x+6,2429$, $R^2=0,2932$).

5.2. Оболевање жена од малигнух неоплазми у периоду 2004-2013. године

У посматраном периоду на територији АП КиМ укупно је утврђено 681 новооболела жена од малигнух неоплазми.

На графикону 24. приказана је заступљеност водећих малигнух неоплазми утврђених у посматраном периоду.



Графикон 24. Процентуална заступљеност најчешћих локализација малигних неоплазми у женској популацији на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

На првом месту по заступљености као узрок оболевања био је рак дојке са (20,2%) у односу на све утврђене малигне неоплазме у жена. На другом месту био је немеланомски рак коже са (19,24%), на трећем рак грлића материце са (14,39%), четврти је био рак мокраћне бешике (7,05%), пети рак плућа (5,43%), шести рак дебелог црева (5,43%), седми рак језика (1,61%), осми рак ларингса (1,17%).

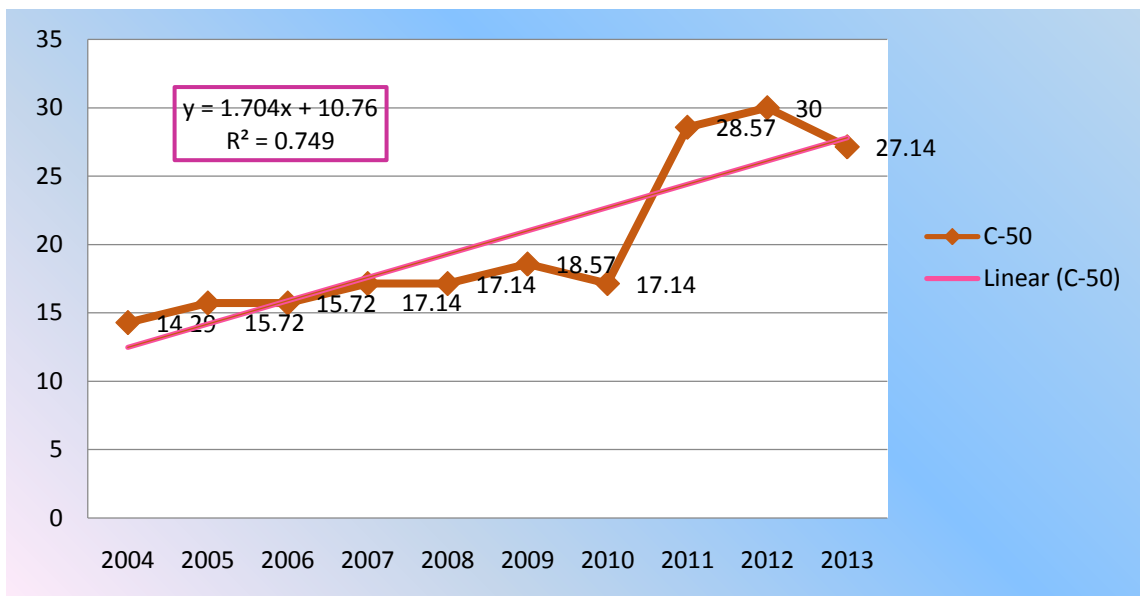
Број новооболелих жена и годишње нестандардизоване стопе инциденције приказани су на табели 8.

Табела 8. Број новооболелих жена и годишње нестандардизоване стопе инциденције рака дојке у женској популацији на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Година	Рак дојке - (ICD C50)	
	Број	Стопа
2004	10	14,29
2005	11	15,72
2006	11	15,72
2007	12	17,14
2008	12	17,14
2009	13	18,57
2010	12	17,14
2011	20	28,57
2012	21	30,00
2013	19	27,14

Годишње нестандардизоване стопе инциденције рака дојке кретале су се од (14,29/100 000 жена) до (30,00/100 000 жена).

На графикону 25. приказан је линеарни тренд на основу годишњих стопа инциденције рака дојке код жена у српском и неалбанском становништву на територији АП КиМ у периоду 2004-2013 године.



Графикон 25. Линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције рака дојке у жена на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

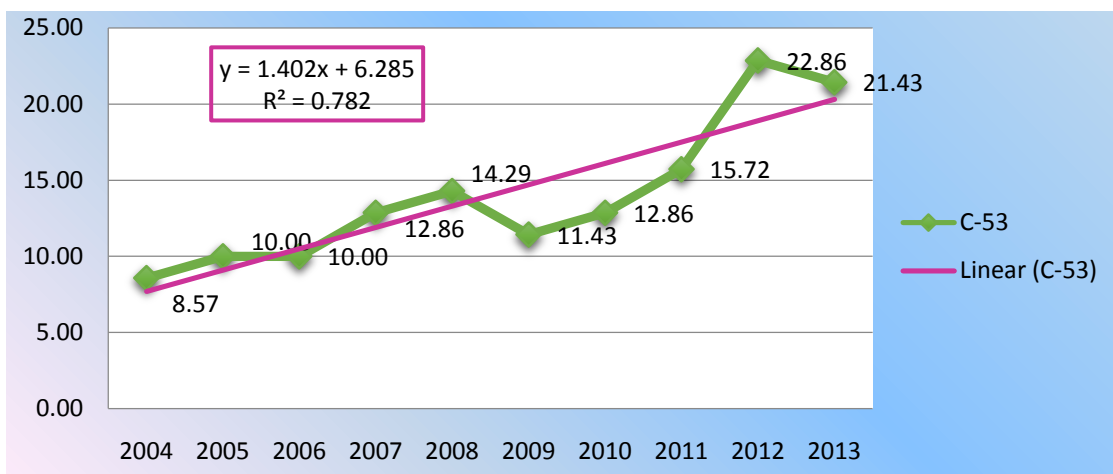
Утврђен је статистички значајан пораст тренда инциденције рака дојке у жена ($y=1,704x+10,76$, $R^2 = 0,749$) у посматраном десетогодишњем периоду на територији АП КиМ.

Табела 9. Број новооболелих жена од рака грлића материце и нестандардизоване годишње стопе инциденције на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Година	Рак грлића материце-(ICD-C53)	
	Број	Стопа
2004	6	8,57
2005	7	10,00
2006	7	10,00
2007	9	12,86
2008	10	14,29
2009	8	11,43
2010	9	12,86
2011	11	15,72
2012	16	22,86
2013	15	21,43

Годишње нестандардизоване стопе инциденције рака грлића материце кретале су се од 8,57 (2004.) до 22.86 (2012.) на 100 000 жена.

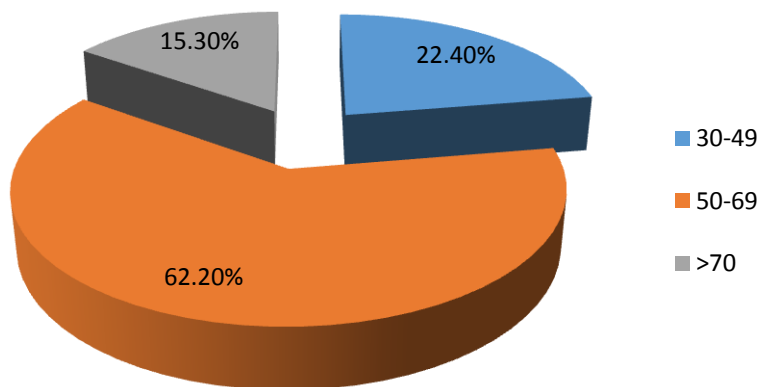
На графикону 26. приказан је линеарни тренд годишњих нестандардизованих стопа инциденције рака грлића материце у жена, АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.



Графикон 26. Линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа инциденције рака грлића материце на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Утврђен је статистички значајан пораст тренда инциденције рака грлића материце ($y=1,4029x+6,2858$, $R^2=0,7829$) у женској популацији на територији АП КиМ у периоду 2004-2013 године.

Рак грлића материце забележен је код жена после 30. године, а према подацима са графикон 26 највише у доброј структури новооболелих жена чиниле су жене старости 50-69 година, (62,2% посто).



Графикон 26. Старосна структура новооболелих жена од рака грлића материце

5.3. Умирање од малигнух неоплазмина територији АП КиМ у периоду 2004-2013. године

На територији АП КиМ у посматраном десетогодишњем периоду, укупно је умрло од малигнух неоплазми 1108 особа, 591 (53,34%) мушкараца и 517 (46,66%) жена. Просечна годишња нестандардизована стопа морталитета износила је (76,5 на 100 000 становника).

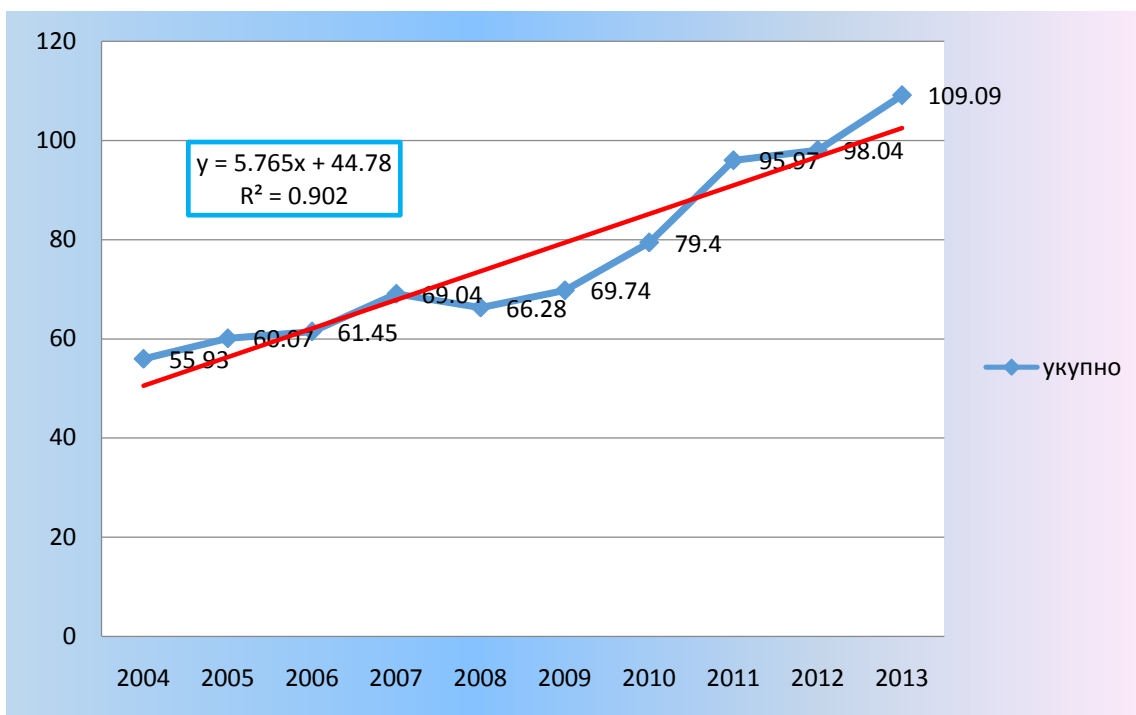
На табели 10. приказан је укупан број умрлих и годишње нестандардизоване стопе морталитета.

Табела 10. Укупан број умрлих и годишње нестандардизоване стопе инциденције за малигне неоплазме на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Година	Мушкарци		Жене		Укупно	
	Број	Стопа	Број	Стопа	Број	Стопа
2004	43	57,46	38	52,29	81	55,92
2005	46	61,47	41	58,58	87	60,06
2006	48	64,14	41	58,58	89	61,44
2007	51	68,15	49	70,01	100	69,04
2008	49	65,47	47	67,15	96	66,28
2009	51	68,15	50	71,43	101	69,73
2010	63	84,18	52	74,29	115	79,4
2011	78	104,22	61	87,15	139	95,97
2012	77	102,89	65	92,86	142	98,04
2013	85	113,58	73	104,29	158	109,1

Забележен је континурани пораст годишњих нестандардизованих стопа морталитета од малигнух неоплазми и код мушкараца и код жена. У посматраном десетогодишњем периоду, стопе морталитета биле су више код мушкараца него код жена. Утврђена разлика између броја умрлих мушкараца и жена није статистички значајна.

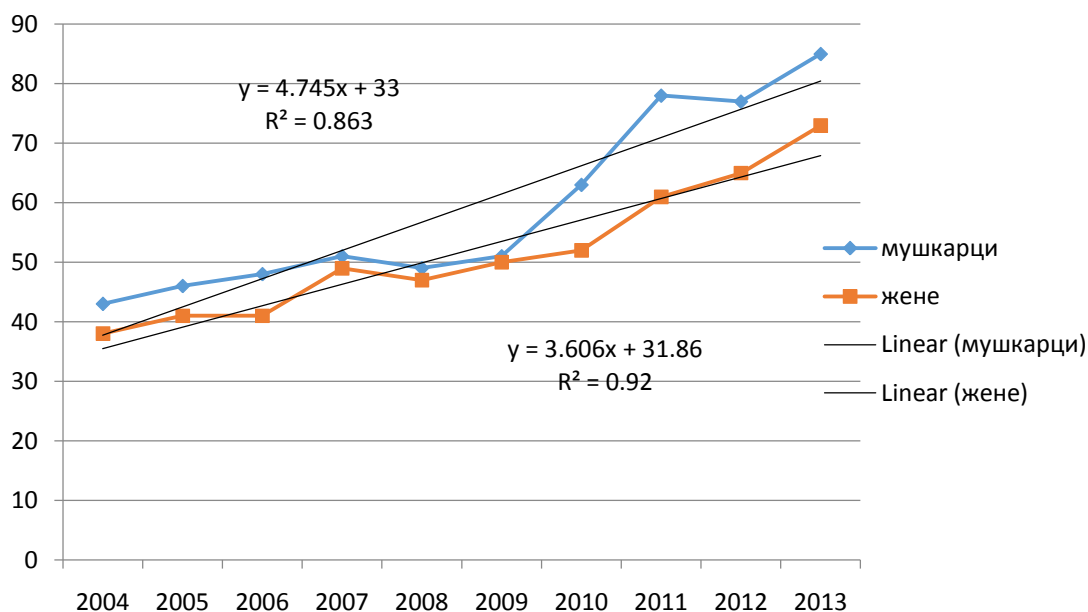
На графикону 27. приказан је линеарни тренд нестандардизованих годишњих стопа морталитета малигнух неоплазми на територији АП КиМ.



Графикон 27. Линеарни тренд на основу нестандардизованих годишњих стопа морталитета малигнух неоплазми на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Нестандардизоване годишње стопе морталитета имале су континуирани пораст. Утврђен је статистички значајан пораст тренда морталитета малигнух неоплазми ($y=5,7659x+44,789$, $R^2=0,9025$) у посматраном периоду.

На графикону 28. приказан је линеарни тренд морталитета малигнух неоплазми на основу укупног броја умрлих мушкараца и жена у српском и неалбанском становништву на територији КиМ, 2004-2013 године.



Графикон 28. Линеарни тренд морталитета малигнух неоплазми према полу, на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

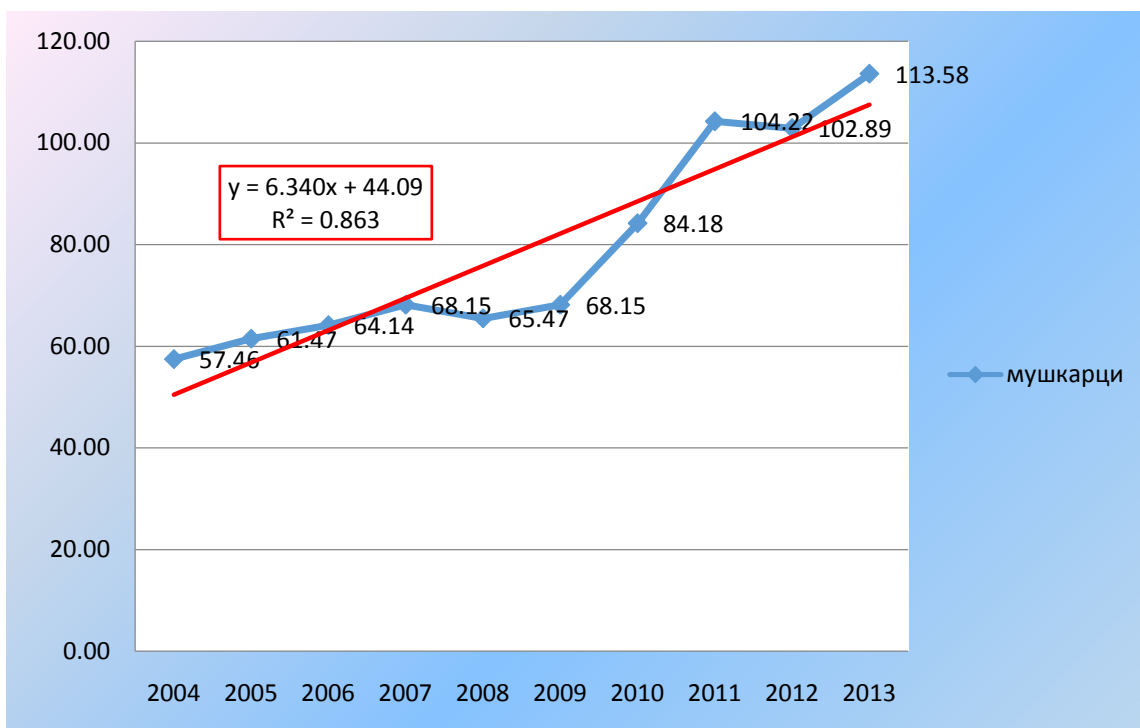
Постоји континуирани пораст броја умрлих мушкараца и жена од малигнух неоплазми у посматраном десетогодишњем периоду.

Пораст тренда морталитета малигнух неоплазми код мушкараца је статистички значајан ($y=4,745x+33$, $R^2=0,863$). Годишње, број умрлих мушкараца повећавао се за 33.

Код жена постоји статистички значајан пораст морталитета малигнух неоплазми ($y=3,606x+31,86$, $R^2=0,92$). Пораст броја умрлих жена годишње повећавао се за 32.

Утврђена разлика између броја умрлих мушкараца и броја умрлих жена није статистички значајна.

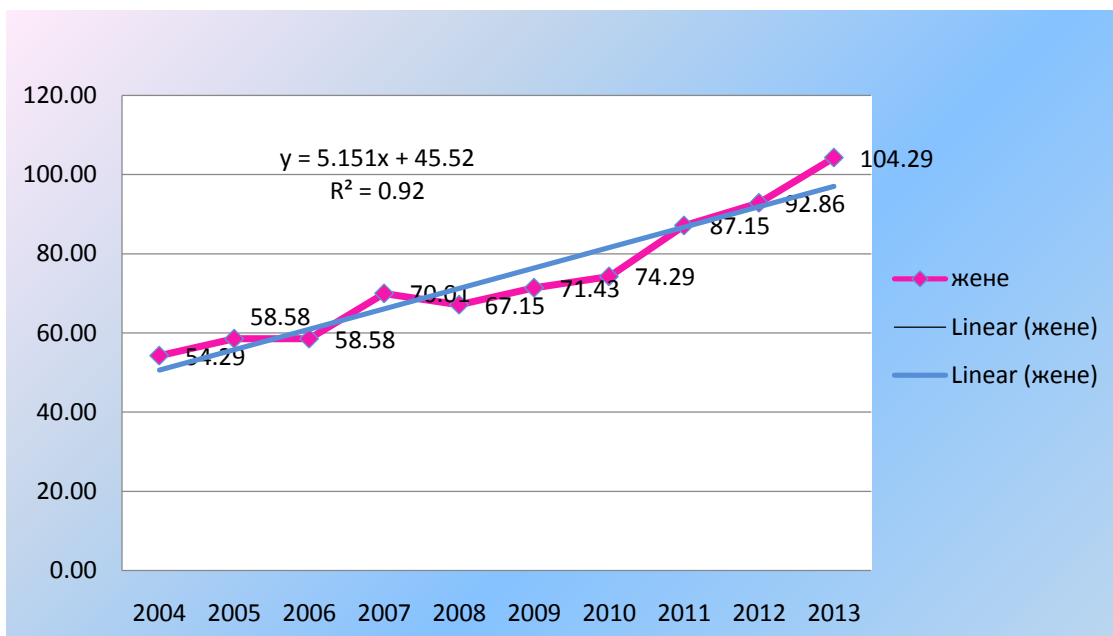
На графикону 29. приказан је линеарни тренд нестандардизованих годишњих стопа морталитета малигнух неоплазми у мушкараца.



Графикон 29. Линеарни тренд нестандардизованих годишњих стопа морталитета малигнух неоплазми код мушкараца на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

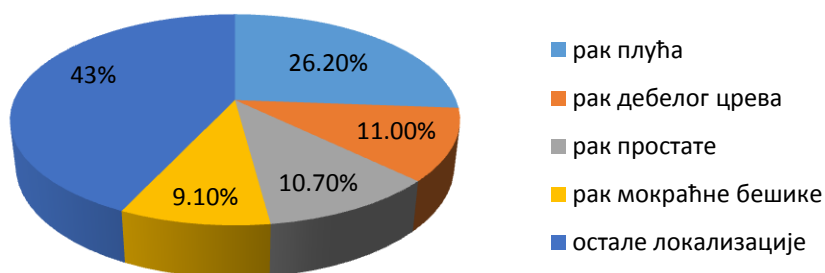
Утврђен је статистички значајан пораст тренда морталитета код мушкараца ($y=6,3409x+44,095$; $R^2=0,8638$). Годишње се број умрлих мушкараца повећавао за 44 у просеку.

На графикону 30. приказан је линеарни тренд нестандардизованих годишњих стопа морталитета малигнух неоплазми у женској популацији.



Графикон 30. Линеарни тренд на основу нестандардизованих годишњих стопа морталитета малигнух неоплазми на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

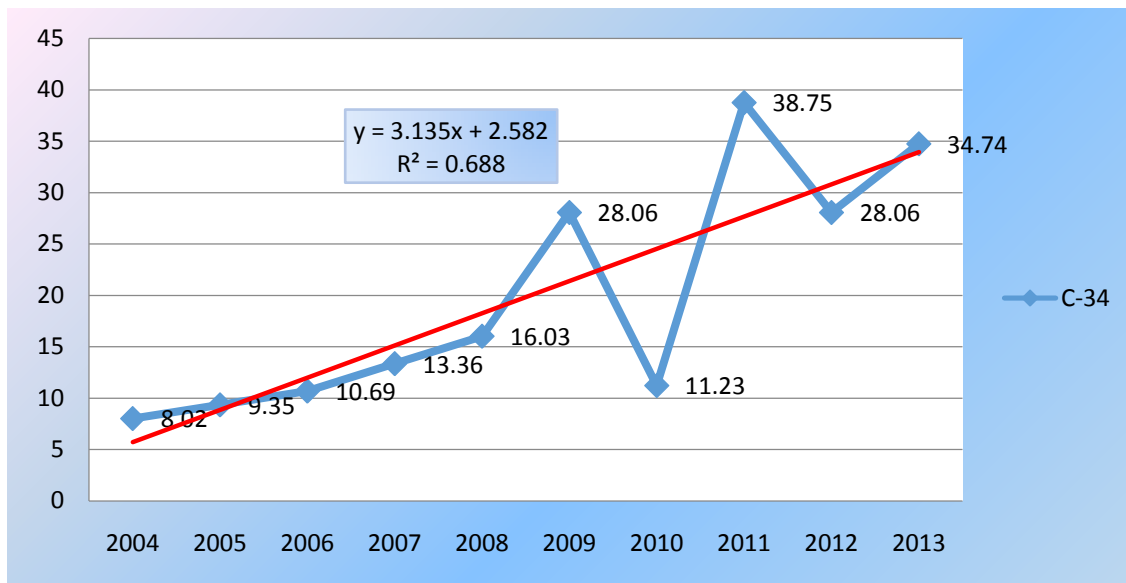
На графикону 31. приказане су најчешће малигне неоплазме као узрок смрти мушке популације.



Графикон 31. Водеће малигне неоплазме као узрок умирања мушкараца на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво), у периоду од 2004 – 2013. године.

Умрли мушкарци од рака плућа чинили су 26,2% од укупног броја умрлих мушкараца од свих малигнух неоплазми, што је више од једне четвртине. На другом месту као узрок умирања био је рак дебелог црева са 10,7% а на трећем, рак простате са 9,1%.

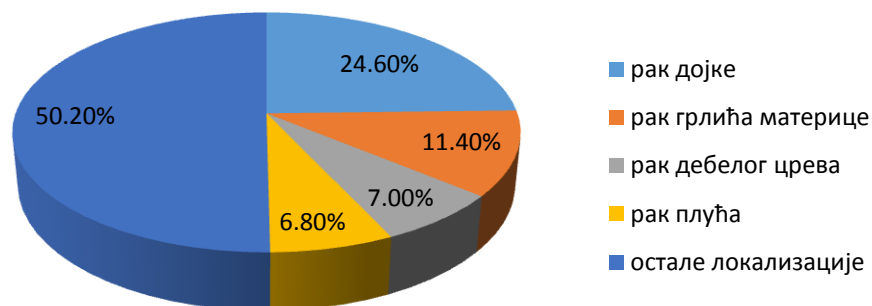
На графикону 32. приказан је тренд морталитета рака плућа код мушкараца.



Графикон 32. Линеарни тренд морталитета од рака плућа на основу нестандардизованих стопа морталитета, мушкарци, (српско и неалбанско становништво), у периоду од 2004-2013. године.

Постоји статистички значајан пораст тренда морталитета рака плућа код мушкараца ($y=3,31357x+2,5827$, $R^2=0,6881$). Годишње се број умрлих мушкараца од рака плућа повећавао за 3 у просеку.

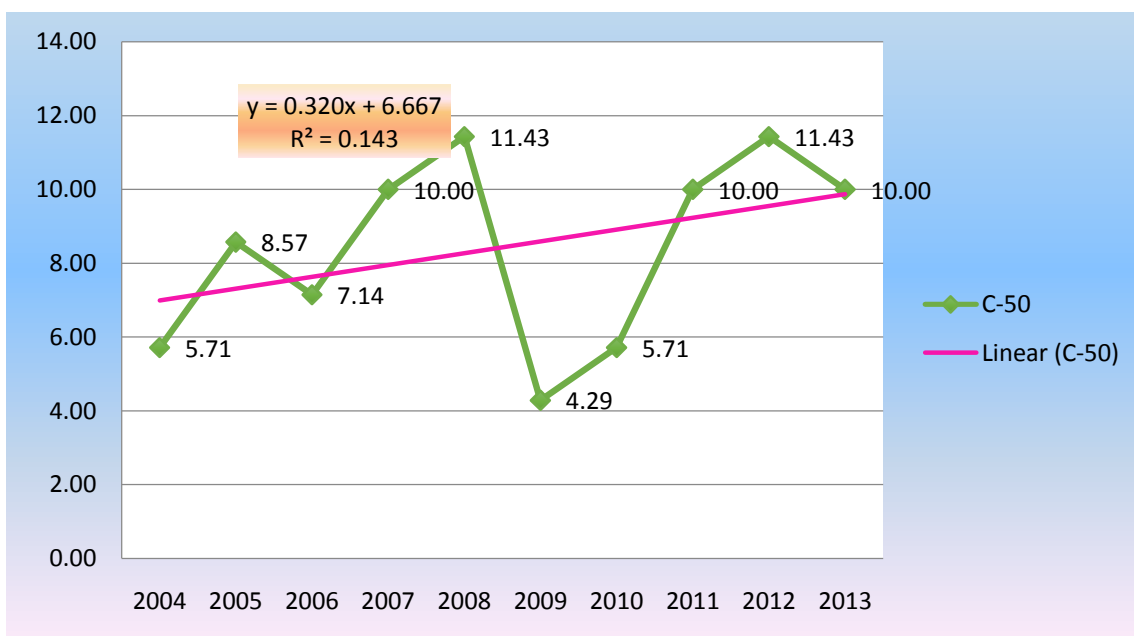
Структура умирања од најчешћих малигнух неоплазми у женској популацији приказана је на графикону 33.



Графикон 33. Водеће малигне неоплазме као узрок смрти жена на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године.

Рак дојке као узрок смрти био је највише заступљен и учествовао је са 24,6% у укупном морталитету жена од малигнух неоплазми. На другом месту био је рак грлића материце са 11,4% и на трећем рак дебелог црева са 7%.

На графикону 34. приказан је линеарни тренд морталитета жена од рака дојке.

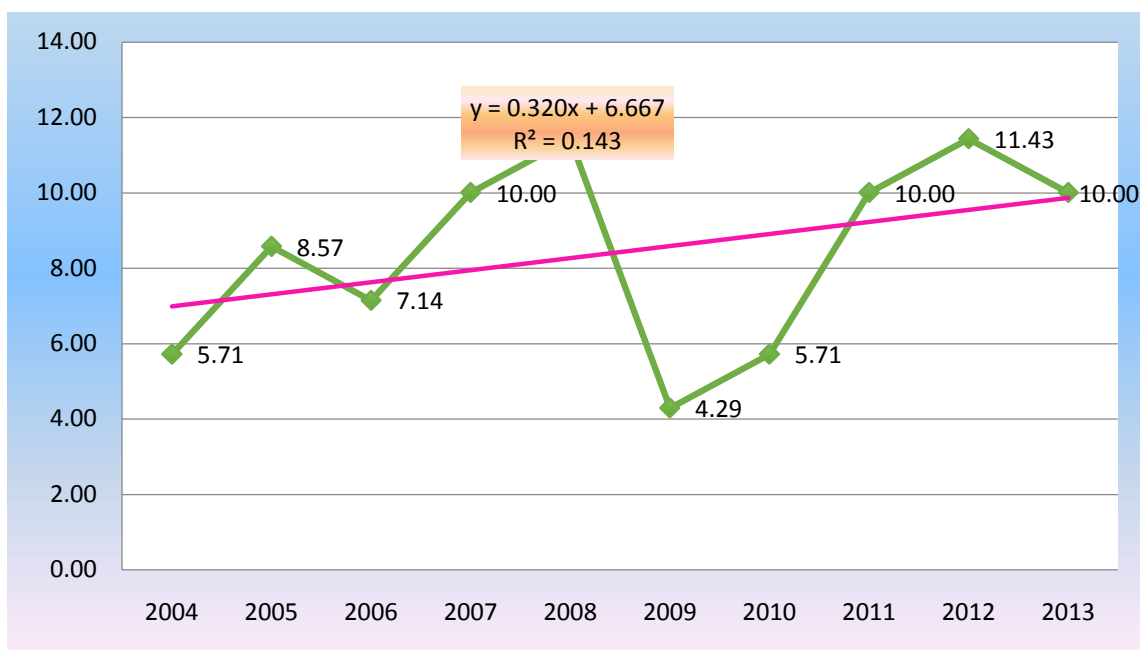


Графикон 34. Линеарни тренд на основу годишњих нестандардизованих стопа морталитета за рак дојке код жена на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004-2013. године

Годишње стопе морталитета рака дојке кретале су се од 4,29(2009.) до 11,43 (2012.). Број умрлих жена повећавао се годишње за 7 у просеку. Утврђен је пораст линеарног тренда морталитета и тај пораст није статистички значајан ($y=0,3204x+6,6671$; $R^2=0,1435$).

Нестандаризоване стопе морталитета кретале су се од 4,29/100 000 (2009.) до 11,43/100 000 (2008 и 2012).

На графикону 35. приказан је тренд морталитета од рака грлића материце.



Графикон 35. Линеарни тренд морталитета на основу нестандардизиваних стопа морталитета рака грлића материце на територији АП КиМ (српско и неалбанско становништво) у периоду од 2004 - 2013. године

Годишње стопе инциденције показују велико колебање у посматраном периоду. Према вредности линеарног тренда ($y=0,320x+6,667$, $R^2=0,143$) постоји благи пораст морталитета од рака грлића материце, али статистичка значајност није утврђена. У посматраном периоду пораст број умрлих жена од рака грлића материце годишње се повећавао за 7 жена.

6. ДИСКУСИЈА

Ово је прва епидемиолошка студија малигнух неоплазми у српском и неалбанском становништву на територији АП КиМ, после 1999. године.

Најважнији резултати ове студије су: континуирани пораст броја новооболелих мушкараца и жена од малигнух неоплазми, статистички значајан пораст трендова нестандардизованих стопа инциденције и морталитета. Утврђени трендови показују тенденцију раста и у наредном периоду. Мушкарци су у просеку 1,5 пута више оболевали од жена. Умирање малигнух неоплазми било је готово подједнако међу половима.

Највећи број новооболелих био је са територије јужног дела АП КиМ, једна трећина 33,9%, затим следе новооболели из општина на северу АП КиМ, Косовска Митровица 23,2%, Лепосавић 21,8%, Звечан 12,1% и Зубин Поток 9%.

У посматраном периоду водеће малигне неоплазме као узрок оболевања становништва биле су: немеланомски рак коже, рак плућа, рак мокраћне бешике, рак дебелог црева, рак ларинкса и рак језика.

Према приказаним подацима, новооболели од ових шест водећих малигнух тумора чинили су више од половине 875(51,2%) свих новооболелих од малигнух неоплазми. Добијени резултати су у сагласности са постојећим подацима и извештајима о оболевању и умирању од малигнух неоплазми у свету и у централној Србији (1-4, 20,21).

У посматраном десетогодишњем периоду немеланомски рак коже био је први узрок оболевања српског и неалбанског становништва, на другом месту био је рак плућа а на трећем рак мокраћне бешике.

Оболевање и умирање у централној Србији од малигнух неоплазми последњих година је у порасту (6,20-22). У централној Србији у значајном је порасту рак простате и рак дебелог црева код мушке популације и пораст инциденције рака дојке жена и морталитета рака плућа у женској популацији (6,20, 21,42,132,133).

Опадање стандардизованих стопа морталитета, опадање тренда инциденције рака желуца, рака грлића материце, а пораст тренда инциденције рака дојке и плућа у жена у Италији (26) и у мушараца и код жена од 0–84

нестандардизоване стопе инциденције и морталитета расле су у континуитету у периоду 1970-2000. У периоду 1990–2000, стопе инциденције и морталитета престале су да се повећавају у мушкараца и почеле су да опадају и у женској популацији (26).

Према резултатима ове студије немеланомски рак коже био је први узрок оболевања мушкараца и други узрок оболевања жена у посматраном периоду, 2004-2013.

Према подацима из популационог регистра Градског завода у Београду, немеланомски рак је други узрок оболевања мушкараца и жена на територији града Београда (101). У централној Србији немеланомски рак коже чинио је 11% од укупног броја новооболелих у периоду 1999-2013. године (98).

Нешто другачију учесталост малигних тумора на КиМ помињу други аутори при чему не наводе податке о немеланомскогм раку коже. У периоду 2004-2011. у српском становништву на територији АП КиМ забележено је 907 новооболелих од малигних неоплазми, мушкарци су чинили 542 (60%). А највећи број оболелих 83% био је старији од 50 година. Водеће локализације малигних тумора мушкараца били су рак плућа и рак бронхија, рак ларинкса и рак дебелог црева. Жене су највише оболевале од рака дојке, рака плућа и рака грлића материце. Водећи узроци смрти били су рак плућа, рак желуца и рак дебелог црева код мушкараца. Жене су највише умирале од од рака дојке, рака плућа и рака дебелог црева (25).

Према приказаним резултатима из овог десетогодишњег истраживања, у структури оболевања од малигних неоплазми, немеланомски рак коже чинио је 17,8% у односу на све утврђене малигне неоплазме у посматраном периоду.

У Великој Британији немеланомски рак коже у структури учествује са 20% у односу на све регистроване новооболеле од малигних неоплазми (91). У САД немеланомски рак учествује са 35-45% међу белом популацијом, 4-5% хиспаноамериканцима, 2-4% американаца азијског порекла и 1-2% црне популације у укупном броју новооболелих од рака (102).

Немеланомски рак коже је најчешћа малигна неоплазма у становништву беле расе и број новооболелих континуирано расте неколико последњих деценија (102), за разлику од ниске инциденције у популацији тамније пребојене коже

(103,104). Базоцелуларни карцином коже најчешћи је тип рака коже код белаца, хиспаноамериканаца и американаца азијатског порекла у САД (103).

Немеланомски рак чини 85% свих типова рака коже (98) а у централној Србији 87,8% (77).

За разлику од других локализација рака, права инциденција немеланомског рака није детаљно документована, нити поуздана, како у свету тако и у Европи (101-104) а ни и у централној Србији (97,98). Епидемиологија немеланомског рака коже је недовољно позната, за разлику од епидемиологије меланома коже (109).

Разлози су: непостојање стандарда и дефиниција у начину прикупљања података о немеланомском раку коже и то доводи до подрегистрације. Многи регистри за рак не воде евиденцију о свим новооболелима од немеланомског рака коже (94-96), не евидентирају све примарне локализације, не региструју се мале лезије, мултипле промене ни рецидиви (105-108). Врло често се региструју оболели без патохистолошког налаза одстрањене промене. Неки регистри не прикупљају податке о немеланомском раку коже због његовог занемарљивог удела као узрока умирања (4).

Подаци о немеланомском раку коже не прикупљају се рутински. У САД постоје програми Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program и континуирано се прикупљају подаци о малигним туморима и о немеланомском раку коже (102). Неки регистри прикупљају податке само о сквамозелуларном раку (113), а у другима се оба типа-базоцелуларни и сквамозелуларни тип региструју као један (114).

И у данском регистру постоји подрегистрација (109). У северној Америци и у Аустралији инциденција се процењује прикупљањем података у популационим студијама. У САД инциденција немеланомског рака процењује се из базе података Medicare, коју је основала влада САД за праћење здравствене заштите особа старих 65 и више година (114-116).

За регистар за рак централне Србије рутински се прикупљају подаци о свим новооболелим са територије централне Србије, али се укупан број новооболелих од малигних неоплазми приказује одвојено од броја оболелих од немеланомског рака коже, јер у пријавама малигних неоплазми врло често

недостају подаци о патохистолошком типу рака, локализацији, метастазирању (119).

Постоји велика подрегистрација новооболелих од немеланомског рака коже у свим регистрима за рак, која према процени СЗО износи 2 до 3 милиона годишње (106,107). Према расположивим подацима, инциденција за немеланомски рак коже виша је у европским земљама и белом становништву САД и Аустралије (мигрантске групе белог становништва), (115). Највиша стопа инциденције забележена је у Квинсленду у Аустралији (123) и Аризони (116).

Стандардизоване стопе инциденције у Европи за немеланомски рак коже код мушкараца 129,3/100 000 мушкараца и 90,8/100 000 жена (102). Инциденција ове малигне неоплазме у Канади била је 179,2/100 000, 197,2 код мушкараца и 161,2 код жена (117). Стандардизована стопа инциденције за немеланомски рак код мушкараца у Енглеској и Велсу износила је 65/100 000 код жена и 96/100 000 код мушкараца (109-111).

Најнижу инциденцију за немеланомски рак коже региструју Шпанија, Грчка, Финска (121). У Данској се 3-4 пута повећао број новооболелих од немеланомског рака коже, у односу на седамдесете године двадесетог века (106). Пораст инциденције утврђен је у многим деловима САД (103), Новог Мексика, Аризоне, Шкотске источне Канаде, (110,115-117). У Немачкој (94), Ирану (117), ХонгКонгу (95), у становништву града Београда (108). У Немачкој је дошло до пораста броја новооболелих после скрининга (111).

Немеланомски рак коже је много ређи у становништву Африке и Азије, највероватније као последица фотопротективног ефекта меланина или због генетске разлике у односу на белу расу (109).

Ово повећање инциденције немеланомског рака коже може се објаснити повећаном излагању факторима ризика, а то су у првом реду претерано излагање сунцу (92). Ризик од настанка немеланомског рака постоји код повећаног излагања УВА и посебно УВБ зрацима (102). Битан фактор је и оштећење озонског омотача (94) као и излагање УВ зрацима без коришћења заштитних средстава, опекотине и оштећења коже (92,98,110). Немеланомски рак коже је болест старијег животног доба. Инциденција се повећава са старењем. Популација

старих повећава се у читавом свету. Повећава се очекивано трајање просечног животног века (108).

Узрок немеланомског рака коже је мултифакторијалан и сложен. Постоји интеракција између домаћина и фактора околине који доприносе настанку и прогресији болести. Фактори домаћина су старије животно доба, мушки пол, оштећење коже у детињству, црвенокосе особе, особе светле коже и светле косе, плавих или светлих очију (93). Основни и најважнији фактор је излагање ултравиолетној светлости која изазива мутације ДНА у епидермалним ћелијама, и имуносупресију, доводећи до неубичајеног раста ћелија и појаве тумора (96,111).

У САД број новооболелих од немеланомског рака коже расте после 50. године (106), као и у централној Србији (1). У популацији града Београда нагли пораст оболевања забележен је после 60. године и код мушкараца и код жена (90,108). Потребне су деценије да се немеланомски рак коже испољи клинички (113,114). Ретко се јавља у дечијем добу и код млађих од 20 година, зато је овај период изузетно важан за предузимање превентивних активности и смањивање оболевања у одраслом добу (101,103,104,120).

У централној Србији у периоду 1999-2013. регистровано је оболевање од немеланомског рака коже у свим добним групама од 0 па преко 70 година. Нагло повећање оболевања регистровано је код старијих од 50 година а више од половине новооболелих имало је више од 70 година (87). У морталитету од малигних неоплазми, немеланомски рак учествује са 2% од свих малигних болести коже, а меланом за више од 80% (90).

Велики број новооболелих од немеланомског рака коже на територији АП КиМ може се објаснити великим бројем особа које се баве пословима на отвореном (теренски радници), повећано излагање сунцу становништва и активности на отвореном-рекреација, спорт, шетња, рад у башти, сунчање без коришћења заштитних средстава од сунчевог зрачења.

У основи етиологије немеланомског рака је кумулативни ефекат повећано излагање УВ радијацији током живота (92,111), али значаја има и инфекција хуманим папилома вирусом (119).

На другом месту по учесталости са 11,8% у односу на укупан број новооболелих од свих малигних неоплазми у српском и неалбанском становништву АП КиМ био је рак плућа. Рак плућа био је први узрок оболевања од малигних неоплазми становништва у Косовској Митровици, у општини Звечан био је четврти, а у осталим општинама и енклавама био је други по висини стопа инциденције. Тренд инциденције показује тенденцију пораста и у будућности. Пораст инциденције може се објаснити порастом преваленције фактора ризика, у првом реду пушења и аерозагађења.

Према приказаним резултатима, рак плућа је био други узрок оболевања и први узрок умирања мушкараца на територији АП КиМ у периоду 2004-2013. Мушкарци умрли од рака плућа чинили су 26,2% од укупног броја умрлих, што је више од једне четвртине. У централној Србији рак плућа мушкараца у структури умирања мушкараца од свих малигних болести 2012. године учествовао је са 31,3%, мање од једне трећине (87). А у свету 2012. као најчешћи рак мушкараца, чинио је око 1/5 (3,4).

У српском и неалбанском становништву АП КиМ, мушкарци су 4,5 пута више оболевали него жене. Рак плућа је био пети узрок оболевања жена од малигних неоплазми. Рак плућа је најчешћи рак мушкараца и све је чешћи код жена, а у највећем броју земаља и први је узрок смрти од малигних неоплазми (121,122). Инциденција рака плућа је већа у мушкараца него у жена широм света (однос мушкарци: жене 2,5 : 1,0), (124).

У централној Србији рак плућа је први узрок оболевања и умирања мушкараца (125). Према подацима за 2012. годину рак плућа у централној Србији био је водећа малигна неоплазма код мушкараца, учествујући са 21,3% у структури оболевања од свих малигних неоплазми (24).

Као узрок оболевања жена од малигних неоплазми био је на трећем месту са учешћем од 8,1% и на другом месту као узрок смрти у односу на све регистроване малигне неоплазме, 12,1% (24). Национална студија у Србији из 2008. године указује да од рака плућа све више болују жене, што се повезује са порастом броја пушача међу женама. Половина мушкараца и трећина жена у централној Србији су активни пушачи (123), а 40% укупног становништва конзумира алкохол свакодневно или повремено (123).

У склопу пораста инциденције и морталитета малигних неоплазми у централној Србији, код жена је регистрован пораст инциденције рака дојке и морталитета рака плућа (24). У 2008. години Србија је имала највишу стопу морталитета рака дојке у Европи (128).

Смањена физичка активност и гојазност који су фактори ризика за настанак рака, доста су заступљени у становништву централне Србије. У репрезентативном узорку одраслог становништва Србије само 10% се дневно бави физичком рекреацијом а приближно 55% има повишену телесну масу (134).

Најчешће малигни тумори као узрок оболевања 2004. у свету биле су: рак плућа (13,3%), рак дебелог црева (13,2%) и рак дојке (13%). Рак плућа је био најчешћи узрок умирања (341,800 смртних исхода), а иза њега рак дебелог црева (203,700), рак желуца (137,900) и рак дојке (129,90), (128).

Рак плућа има највише стандардизоване стопе инциденције и морталитета, 50-60 /100 000 становника и још увек расте у Бугарској, Србији и Турској (23). Пушење је главни узрок настанка рака плућа и процењује се да је одговоран за 85% свих типова рака плућа. Веза између пушења и рака плућа утврђена је пре више од 50 година (126).

Процењује се да у свету има више од милијарду пушача, што представља једну четвртину одраслог становништва (124). У већини земаља света има више пушача међу мушкарцима него међу женама. У великом броју земаља у развоју расте број пушача и међу мушкарцима и међу женама, посебно међу младима. Без примене мера превенције у будућности нас очекује даљи пораст стопа инциденције рака плућа (132-134).

Према резултатима националних студија у Србији распрострањеност пушења је велика а велико је и аерозагађење (134-138).

Постоји велика разлика у висини инциденције и морталитета рака плућа широм света (129). У 2008. години, највише стопе инциденције и морталитета забележене су у централној и источној Европи (56,5 и 50,5), јужној Европи (48,9 и 4,4), и Северној Америци (48,5 и 37,9) Аустралији и Новом Зеланду (19,9 и 14,6) и источној Азији (19,9 и 16,3) (121,124).

Највећи број мушкараца пушача је у земљама источне Европе, у Русији, Украјини и Белорусији, где се преваленција пушења процењује као највиша на

свету (70%,-64%). Процењује се да у њима има 64% мушкараца који су пушачи (124).

У 2008. години највиша стопа инциденције и морталитета рака плућа забележена је у Северној Америци (35,8 и 24,2), северној Европи (23 и 18,8), (124). Рак плућа је главни узрок смрти од свих малигних неоплазми код мушкараца већ деценијама у Литванији (125).

На трећем месту као узрок оболевања српског и неалбанског становништва на територији АП КиМ био је рак мокраћне бешике, који је у структури оболевања учествовао са 12,15% у односу на све малигне неоплазме. Код мушкараца био је на трећем месту са 12,46%, а код жена на четвртом са учешћем од 7,04%.

Ова малигна неоплазма има процентуално много већу заступљеност у становништву АП КиМ него у становништву централне Србије. Код мушкараца је више од 2 пута већа учесталост рака мокраћне бешике него у централној Србији у 2013. години (87). Према подацима из популационог регистра за рак централне Србије у 2012. години рак мокраћне бешике на осмом месту са 5,6% код мушкараца а код жена није био у првих десет водећих локализација (24).

Према проценам у 2008. години регистровано је око 386,300 новооболелих од рака мокраћне бешике и био је двести најчешћи малигни тумор (143). Највећи број новооболелих били су мушкарци а инциденција се разликовала од земље до земље и до 15 пута (143). Највише стопе инциденције утврђене су у Европи, северној Африци и средњем Истоку, као и у САД. Најниже стопе инциденције утврђене су у југоисточној Азији и централној Африци (143).

Рак мокраћне бешике је 13 најчешћи узрок смрти мушкараца и жена широм света. У 2008. години регистровано је 150,200 смрти због рака мокраћне бешике (4). Највећи стопа морталитета била је у Египту (16,3 /100 000) и била је два пута виша од стопе морталитета у Европи (8,3 у Шпанији и 8,0 у Пољској) и 4 пута виша него у САД (3,7), (2). Рак мокраћне бешике је има и даље високу инциденцију у Египту због хроничне инфекције мушкараца шистостомом (*Schistosoma haematobium*) која је примарни узрок рака мокраћне бешике у Египту (144).

Овај инфективни агенс-паразит преноси се контаминираном водом и процењује се да је одговоран за око 50% малигнух тумора мокраћне бешике мушкараца у неким деловима Африке и за око 3% у другим деловима света (144). У порасту је и пушење у мушкој популацији Египта, а пушење је један од најважнијих фактора за настанак рака мокраћне бешике (145). Пушачи имају два пута већи ризик од рака мокраћне бешике од непушача. Пушење повећава ризик од смрти због рака мокраћне бешике код мушкараца за око 34% а код жена за 13% (145).

Запослени у фабрикама за прераду гуме, коже као и особе које живе у околини у којој је повећан садржај арсена у земљишту и у води за пиће, имају повећан ризик за настанак рака мокраћне бешике. Протективни фактори у односу на оболевање од рака мокраћне бешике су повећан унос воћа и течности (146,147).

Поред значаја утицаја навике пушења цигарета и професионалне изложености неким канцерогенима на настанак рака мокраћне бешике, етиологија тог малигног тумора није сасвим разјашњена. Неколико епидемиолошких студија описало је фамилијарну агрегацију рака мокраћне бешике. Мада се код већине оболелих не региструје позитивна породична историја за рак мокраћне бешике, испитивање фамилијарне агрегације може допринети сагледавању патогенезе тог малигног тумора (147-150).

Према приказаним подацима рак дебелог црева је у структури оболевања од малигнух неоплазми у српском и неалбанском становништву АП КиМ, учествовао са 7,34% и био четврти најчешћи рак. У централној Србији у 2012. години рак дебелог црева био је на трећем месту у структури оболевања становништа са учешћем од 12,4% (24). Мања регистрација ове малигне неоплазме у односу на централну Србију може се објаснити подрегистрацијом.

Инциденција рака дебелог црева је у порасту у делу југоисточне Европе, а морталитет је у порасту у Хрватској, Србији и Бугарској (23).

У свету, рак дебелог црева је трећи водећи малигни тумор у мушкој, а други у женској популацији. У 2008. години у свету је процењено да је било 1,2 милиона новооболелих од рака дебелог црева. Око 608,700 смртних исхода због рака дебелог црева регистровано је широм света 2008. године, што је у структури умирања чинило око 8% (3,4).

Највиша стопа инциденције регистрована је у Северној Америци, на Новом Зеланду, у Аустралији, Европи и Јапану (162). Стопе инциденције биле су ниске у Африци и јужној и централној Азији (6). У земљама са високим доходком био је висок ризик од пораста оболевања од рака дебелог црева, као што су Финска и Норвешка тренд инциденције рака дебелог црева био је у порасту. Стабилан тренд инциденције био је у Француској и Аустрији, опадајући у САД. Пораст инциденције рака дебелог црева био је у Азији и то у Јапану, Кувајту, и источној Европи, у Чешкој, Словачкој и Словенији (163). У Шпанији је забележен велики пораст инциденције рака дебелог црева што се може објаснити порастом инциденције гојазности у последњих неколико деценија у Шпанији (164).

Смањивање тренда инциденције рака дебелог црева у САД последица је раног откривања и уклањања преканцерозних лезија (165). Пораст инциденције у неким земљама Азије и источне Европе последица је промена у навикам у исхрани и пораст пушења и гојазности (166). Мушкарци у односу на жене чешће оболевају од рака дебелог црева, и то за 1,1–1,6 пута (167). У Србији, као и у највећем броју развијених и земаља у развоју, стопе инциденције за рак дебелог црева расту са годинама старости и највише су код мушкараца 70–74 године и код жена са 75 и више година (167).

Морталитет од рака дебелог црева жена у периоду 2002-2011. био је на трећем месту а код мушкараца на другом (6). Морталитет од рака дебелог црева опада у западној Европи за разлику од земаља у јужној и источној Европи где морталитетне стопе јесу ниже, али су у порасту. Овај пораст се делимично може објаснити навикама у исхрани становништва централне Србије, лошијом дијагностиком, терапијом и недостатком одговарајућих здравствених установа за овакве пацијенте (6).

Рак дебелог црева као узрок оболевања мушкараца био је на петом месту са 6,73% а код жена на шестом месту са 5,43% у структури оболевања од свих забележених малигних неоплазми (161,162). У структури умирања мушкараца рак дебелог црева заузима друго место са учешћем од 10,7% а код жена је на трећем месту као узрок смрти са учешћем у структури морталитета од свих малигних неоплазми од 7% (161,162).

У нашој земљи, као и у неким другим земљама, уочава се пораст броја оболелих код особа млађих од 40 година. У Србији, рак дебелог црева је други водећи узрок умирања (иза рака плућа) у мушкој, а трећи (иза рака дојке и рака грлића материце) у женској популацији. На основу стопе морталитета, Србија припада земљама са високим морталитетом. Код оба пола стопе морталитета за рак дебелог црева расту са годинама старости и највише су код особа са 75 и више година (97).

Према приказаним резултатима, код мушкараца на 4. месту као узрок оболевања био је рак простате. У централној Србији у 2012. години био је на 4. месту као узрок оболевања и на 4. месту као узрок умирања (24). У 2008. години рак простате био је 6. Најчешћи узрок смрти мушкарца у свету и чинила је 6,1% од свих малигнух тумора (3). Број умрлих исти је у развијеним и земљама у развоју. Стопе морталитета биле су највише у црној популацији (Кариби-26,3/100.000 и у јужној Африци -18,5), (4). У 2008. години, стопе морталитета рака простате су веома ниске у Азији, западној Азији /Новом Зеланду и у Европи (15,4 и 11,7), (4).

Рак простате чини 33% свих новодијагностикованих малигнух неоплазми у мушкараца у САД. У САД рак простате је најчешћи рак у мушкој популацији и други најчешћи узрок смрти мушкараца због малигнух неоплазми. Ризик од настанка рака простате директно је повезан са старашћу, чешћи је код африканаца и код особа са позитивном породичном анамнезом, важан је и утицај одређених фактора исхране. Стопа инциденције се постепено повећава после увођења скрининга применом специфичног антигена за простату (3-5).

Највише стопе инциденције утврђене су у САД, Канади, у скандинавским земљама а најнижа у Кини и Азији. Ове разлике су последица генетских фактора, експозиције различитим факторима околине који су недовољно познати разликама у регистрацији. Највише стопе морталитета су на Карибима и у скандинавским земљама, а најниже у Кини, Јапану и земљама бившег СССР-а. Број оболелих мушкараца старијих од 65 година очекује се да порасте до 2050. године 4 пута (190-191).

На петом месту по заступљености у целом становништву, био је рак ларинкса са учешћем од 3% у односу на све забележене малигне неоплазме. Код

мушкараца је био на шестом месту са 2,3% као узрок оболевања од малигних неоплазми а код жена на осмом месту са учешћем од 1,17%.

Рак ларинкса је други најчешћи малигни тумор главе и врата (157). Пораст тренда инциденције регистрован је у централној и источној Европи и у многим земљама у развоју широм света. Пад стопа инциденције и морталитета регистрован је у Северној Америци и западној Европи. Пораст стопа инциденције у женској популацији регистрован је у Канади, Италији, САД и Аустралији (157,158). Стопе морталитета расту у мушкој популацији углавном у земљама источне и јужне Европе. Забележене су највише стопе морталитета на свету у мушкој популацији од рака ларинкса у јужној Америци (јужни Бразил, Уругвај и Аргентина) (159).

Као узрок смрти жена рак ларинкса је редак а у морталитету жена од свих малигних болести рак ларинкса учествује са 0.4% широм света (160-164).

У Србији рак ларинкса учествује са 3,7% као узрок оболевања мушкараца и са 0,5% као узрок оболевања жена. Одговоран је за 0,6% смртних исхода код мушкараца и 0,1% смрти жена (24).

Према подацима из развијених земаља о петогодишњем преживљавању пацијената са раком ларинкса, прогноза се ни до данас није променила од средине седамдесетих година двадестог века (165). Стопа петогодишњег преживљавања креће се од 60-65% за све стадијуме и локализације рака ларинкса (166-168).

Рак дојке био је први узрок оболевања и први узрок умирања у односу на све друге малигне неоплазме утврђене у женској популацији на територији АП КиМ у периоду 2004-2013. година. У структури оболевања учествовао је са 20,2% а у структури умирања са 24,6% , у односу на све утврђене малигне неоплазме у жена.

Рак дојке је најчешћи малигни тумор жена широм света и регистровано је око 1,4 милиона новооболелих жена у 2008., половина је из земаља у развоју. Постоје велике разлике у висини стопе инциденције између земаља чак и до 13 пута (170). У 2008. години у Монголији и Бутану износила је 8,0/ 100 000 до 109,4/ 100 000 у Белгији (4). Ове разлике могу да буду последица подрегистрације али и различите преваленције фактора ризика за рак дојке (4).

Високе стопе инциденције бележе се у северној Америци, Аустралији, северној и западној Европи; средње у источној Европи; и ниске у у Африци и Азији, осим у Израелу (4). Регистровано је 458,400 смрти због рака дојке у 2008. години и овај малигни тумор је био први узрок смрти од малигнух неоплазми жена у свету (2-4).

Између осамдесетих и деведестих година прошлог века инциденција рака дојке жена повећавала се у просеку за 30% годишње код жена у репродуктивном периоду на Западу. Због промена у репродуктивном понашању, примена хормонске терапије после 50. године и увођења скрининга (170). Најпре у периоду од 1999 до 2006. У САД је смањена употреба хормонске терапије код жена у менопаузи и дошло је до опадања стопа инциденције рака дојке (171-173). Сличне промене догодиле су се и у Великој Британији, Француској и Аустралији (174-176).

Рак дојке у Европи у 2008. години био је најчешћи рак у популацији Европе (3). Рак дојке је и у Србији најчешћи малигни тумор и један водећих узрока превремене смрти код жена (180). Стопе инциденције и морталитета рака дојке су у непрекидном порасту већ неколико деценија у централној Србији. Томе доприносе проблеми у раној дијагностици и скринингу, тако да се код више од половине жена рак дојке открива у одмаклој фази (21, 180,181).

Пораст оболевања од рака дојке бележи се у свим развијеним земљама и земљама у развоју и повезује се порастом стандарда и измени начина живота. У САД главна промена у инциденцији рака дојке десила се 2003. године. Те године забележен је пад стопа инциденције рака дојке. Деведестих је регистрован годишњи пораст од 0,5% и то посебно код жена старијих од 50. година. То се објашњавало променом репродуктивних фактора, употребом хормонске терапије код жена у менопаузи, и увођењем скрининга-мамографијом. Од ових фактора једино се смањила употреба хормонске терапије код жена после 50. године у времену између 2002 и 2003. године. У периоду 2001- 2004. утврђен је пад инциденције стандардизованих стопа само код жена старијих од 50. година, а пораст је утврђен код жена млађих од 50 година (184-186).

Према истраживању Коцић Б. (2013) жене оболеле од рака дојке имале су статистички значајно више изразито тешких и умерено тешких стресогених догађаја у години пре постављања дијагнозе, него здраве жене (189). У овом истраживању је утврђено и да доживљаји као што су смрт блиског члана породице и одлазак сина у војску повећали ризик од рака дојке. Жене са раком дојке имале су и значајно чешће стрес у детињству због смрти мајке него здраве жене. Имале су више проблема у одрастању и адолесценцији. Смрт мајке у детињству утврђен је као значајан фактор који повећава ризик од рака дојке и проспективној кохортној студији у Балимуру. Постоји могућност да изложеност стресу у одређеним периодима живота повећава ризик за оболевање од рака дојке.

Стрес који је највише повезан са повећаним ризиком од рака дојке односи се на све најважније догађаје у животу (189) као што су губитак посла, свакодневни стрес и забринутост.

Према приказаним подацима из овог истраживања рак грлића материце био је на трећем као узрок оболевања жена од малигнух неоплазми са 14,39% а у структури умирања жена од малигнух неоплазми био је на другом месту са 11,4% у односу на све малигне неоплазме код жена. Добијени резултати су више него два пута виши него код жена у централној Србији (97).

Према подацима популационог регистра за рак Републике Србије у 2012. години учествовао је са 6,9 % у укупном оболевању од малигнух неоплазми жена и био трећи најчешћи рак у женској популацији (87).

У истој години у женској популацији централне Србије рак грлића био је пети по реду узрок смрти жена од свих малигнух неоплазми и учествовао је у структури умирања са 5,3% (167,68).

Стопе инциденције рака грлића материце су веће од 20/100 000 жена у Румунији, Србији и Бугарској (22).

Резултати из овог рада показују да рак грлића материце није забележен код жена на територији АП КиМ пре 30. године, а највише оболелих жена било је старости од 50 - 69 година.

Добијени резултати слажу са подацима из домаће литературе (21, 25, 97, 199).

Годишње нестандардизоване стопе инциденције рака грлића материце кретале су се од 8,57 (2004.) до 22,86 (2012.) на 100 000 жена. Највиша утврђена нестандардизована годишња стопа била је виша код жена са територије АП КиМ у периоду 2004-2013. него у централној Србији 2012. (97).

Највише нестандардизоване узрасно специфичне стопе инциденције рака грлића материце забележене су у женској популацији централне Србије старости 40-65 година живота (87). Према подацима популационог регистра за рак централне Србије из 2012. године, узрасно специфичне стопе рака грлића материце расту са старењем, од 6,5/100 000 (25–29 година) до 64,2/100.000 жена (50–54 године) када лагано падају до нивоа од 35,2/100 000 жена (узраст 75 година).

Узрасно специфичне стопе морталитета рака грлића материце у 2012. имале су тенденцију пораста са узрастом, тако да је најнижа вредност (0,5/100.000 жена) забележена у узрасној групи 25–29 година, а највиша (33,6/100.000 жена) у узрасној групи 60–64 године (97).

Рак грлића материце био је други по учесталости код жена у Србији, после рака дојке 2002. године, (24) а 2012. био је 4. узрок оболевања (97). Србија је по висини стандардизоване стопе инциденције за рак грлића материце била на првом месту у Европи, 2002 (27,2 / 100,000 жена). Сличне, високе стопе инциденције забележене су и у Румунији, Албанији и Босни и Херцеговини (28). Ризик од настанка рака грлића материце повећава се са старењем, а највећи забележени број је код жена старости 45 до 54. Болест може да се појави и раније, код млађих од 20 година, али ретко (183).

Стандардизована стопа морталитета била је нижа него у земљама у суседству. 2002. најнижу стопу имао је мачвански округ, а највишу источна Србија близу границе са Румунијом и град Београд (6).

Ризик од настанка рака грлића материце повећава се са старењем, а највећи забележени број је код жена старости 45 до 54. Болест може да се појави и раније, код млађих од 20 година, али ретко (184).

Један од најважнијих фактора ризика за настанак рака грлића материце је инфекција хуманим папилома вирусом, а постојање инфекције доказано је у 85% жена оболелих од рака грлића материце (195-197).

Умирање од малигних неоплазми

Према приказаним резултатима у посматраном десетогодишњем периоду, од малигних неоплазми умрло је 53,34% мушкараца и 46,66% жена. Забележен је пораст тренда нестандардизованих стопа морталитета малигних неоплазми и код мушкараца и код жена. Стопе морталитета биле су више код мушкараца него код жена. Мушкарци су највише умирали од рака плућа, рака дебелог црева и рака простате. Више од једне четвртине од укупног броја умрлих мушкараца од свих забележених малигних неоплазми, чинили су умрли од рака плућа.

Подаци из овог истраживања слажу се са подацима из литературе (6,20-25).

Рак дојке био је први узрок смрти жена и учествовао је са 24,6%, приближно једна четвртина у укупном морталитету жена од малигних неоплазми. На другом месту био је рак грлића материце са 11,4% и на трећем рак дебелог црева са 7%.

У периоду 2002-2011. од укупног броја умрлих од свих малигних неоплазми у централној Србији, умрло је 56,9% мушкараца и 43,1% жена. Просечна стопа морталитета у наведеном периоду била је у просеку 1,3 пута виша код мушкараца него код жена. Утврђен је и статистички значајан пораст тренда морталитета малигних неоплазми код оба пола у посматраном периоду (6).

На основу приказаних података из овог рада, може се уочити да су жене српске и неалбанске националности на територији АП КиМ више умирале од малигних неоплазми него жене у централној Србији. То се може објаснити недовољним спровођењем мера примарне и секундарне превенције у првом реду скрининга за рак дојке и рак грлића материце, откривањем болести у поодмаклој фази, али и грешкама у попуњавању потврде о узроку смрти (ДМ2 образац).

У централној Србији се пораст морталитета малигних неоплазми региструје од 1991. године (6,20,21). Разлози су боља дијагностика, смањивање умирања од заразних болести, смањено умирање одојчади, пораст броја старе популације, пораст оболевања и умирања од појединих малигних тумора (рака плућа и рака дојке), проблеми у спровођењу ране дијагностике и скринингу, смањено преживљавање. Основни план за спровођење скрининга рака усвојен је 2003. године - "Србија против рака". У Србији се за разлику од других земаља,

чланица ЕУ, примењује само опортуни скрининг. Тренд пораста морталитета рака дојке и грлића материце настављен је и у периоду 2002-2011. (6).

Рак плућа је био први узрок умирања код мушкараца и други код жена после 2007. (6). У периоду 1999-2009. у централној Србији утврђен је пораст стопа инциденције и морталитета за све малигне неоплазме. Водећи узроци умирања (6,20,21).

Забележена нестандардизована годишња стопа морталитета рака грлића материце код жена на територији АП КиМ 2012. износила је 11,43/100 000 и била је нижа од исте стопе која је у 2012.у централној Србији, износила је 12,3/100 000 (102). У централној Србији 2012. највише стопе морталитета забележене су код жена старости 70-74 година-32,0/100 000 жена (24).

Као узрок смрти жена спрске и неалбанске националности на територији АП КиМ у посматраном десетогодишњем периоду, рак грлића материце био је на другом месту и учествовао је у структури умирања од малигних неоплазми са 11,4%.

Регистроване су највише стопе инциденције и морталитета за рак грлића материце, рак плућа и рак дебелог црева у 2008. години у односу на друге европске земље (21).

У 2008. години Србија је имала највишу стопу морталитета рака дојке у Европи (20). Водећи узрок морталитета жена од малигних неоплазми у централној Србији био је рак дојке у периоду 1999-2009. године. У истом периоду регистровани су пораст и инциденције и морталитета (205).

Пораст морталитета рака дојке у женској популацији у Србији постоји у континуитету од 1991 до 2010. Умирање у паду код жена старости 30–49 али је било у порасту код жена старијих од 50 година. Значајан пораст морталитета рака дојке забележен је и у периоду 1991–1997. године и био је праћен опадањем до 2010. године. Пораст морталитета утврђен је у старијим добним групама, осим међу женама старости 65–69 година код којих је регистрован незнатан пад а онда опет пораст до 2010. године. (205).

Постепен али континуирани пораст тренда морталитета рака дојке и грлића материце жена у централној Србији може се објаснити високом инциденцијом, краћим преживљавањем због неадекватне здравствене заштите непостојањем

савремене опреме за дијагностику и терапију и проблемима у правовременој радиотерапији. Додатно, терапија не почиње на време због честих кварова опреме, лоше сарадње између здравствених организација на локалном нивоу и терцијарним организацијама. Затим, у централној Србији примењује се само опортунни скрининг.

Супротно од наше земље, у државама чланицама Европске Уније (ЕУ) у којима се више година примењује скрининг рака дојке и грлића материце, бележи се континуирано опадања оболевања и умирања жена од поменутих малигних тумора (6).

У свету и земљама ЕУ највећа борба усмерена је на инфекцију хуманим папилома вирусом (192, 194-198), увођењем обавезне вакцинације девојчица и дечака у узрасту од 9 до 11 година, са две дозе вакцине против ХПВ-а. У земљама са високим стопама инциденције и морталитета узпознате факторе за рак грлића материце наследни фактор, пушење, исхрана, висока је учесталост инфекције ХПВ (203,204,206,209-2011,212-215) која се повезује са промискуитетним понашањем, некоришћењем заштите при сексуалним контактима, одсуством ране детекције епителних лезија и неспровођењем скрининга.

Како су у садашњем тренутку могућности за примарну превенцију тј. спречавање настанка рака дојке веома ограничене, превентивне активности усмеравају се на рано откривање и смањење смртности од рака дојке. Захваљујући организованим програмима раног откривања (пре свега скрининга) усмереним на рано откривање рака дојке и благовременој примени адекватног лечења, у већини развијених земаља бележи се у последњој деценији значајан пад смртности од ове болести (180-182, 185).

Скрининг за рак дојке спроводи се организовањем мамографских прегледа код здравих жена одређене старосне доби. Откривање рака дојке у раној фази, поред високе шансе за излечење, омогућава и примену поштедних хируршких интервенција, бржи опоравак, смањење инвалидности, бољи квалитет живота као и смањење трошкова лечења и индиректних трошкова болести (220,221).

Уочавајући овај проблем као један од приоритетних, Министарство здравља образовало је Републичку стручну комисију за рак дојке чији је задатак, између осталог, да сачини програм скрининга за рак дојке. Након анализе

еписидемиолошке ситуације рака дојке, постојећих ресурса и организације здравствене службе у Републици Србији, Комисија је, уважавајући препоруке међународних стручних асоцијација и користећи искуства других земаља, израдила предлог Националног програма скрининга за рак дојке. Пред учесницима у спровођењу активности стоји веома одговоран и сложен задатак да се са ограниченим финансијским средствима организује и спроведе успешан скрининг програм.

Програм скрининга за рак дојке може бити успешан само уколико су, поред активности за рано откривање, омогућени и адекватна дијагностика, лечење, супортивна и палијативна нега као компоненте свеобухватне контроле рака дојке чији је циљ смањење смртности од рака дојке и побољшање квалитета живота оболелих

Опортуни скрининг рака уведен је у праксу раних шездесетих година. Национални програм борбе против рака глића материце у Републици Србији обавља се од 2011. године и обухвата све здраве жене старости 25 до 69 а чине га гинколошки преглед и Папа Николау тест, једном у три године. Министарство здравља је донело одлуку 2006. и формирана је експертска група да припреми предлог за организовање скрининга за рак грлића после пилот програма који је спроведен на територији Браничевског округа.

2008. године Србија је имала највишу стопу морталитета жена од рака дојке у Европи (20,2105). Стандардизована стопа морталитета била је нижа него у земљама у суседству. 2002. најнижу стопу имао је мачвански округ, а највишу источна Србија близу границе са Румунијом (97) и град Београд.

7. ЗАКЉУЧАК

1. На територији АП КиМ у периоду 2004-2013. у српском и неалбанском становништву постоји пораст нестандардизованих годишњих, просечних годишњих и специфичних стопа инциденције малигних неоплазми.

1. У посматраном периоду 2004-2013. године утврђен је пораст тренда инциденције малигних неоплазми и код мушкараца и код жена.

2. Мушкарци су више оболевали од жена, у просеку 1,5 пута више.

3. Водеће неоплазме као узрок оболевања у српском и неалбанском становништву биле су немеланомски рак коже, рак плућа и рак мокраћне бешике

4. Мушкарци су највише оболевали од немеланомског рака коже, рака плућа и рака мокраћне бешике, а жене су највише обелевале од рака дојке, немеланомског рака коже и рака грлића материце.

5. Утврђен је пораст нестандардизованих стопа морталитета и пораст тренда морталитета малигних неоплазми и код мушкараца и код жена.

6. Водећи узроци смрти били су рак плућа, рак дебелог црева и рак простате код мушкараца, а код жена рак дојке, рак грлића материце и рак дебелог црева.

7. Највећи број новооболелих био је са територије јужног дела АП КиМ који су чинили трећину новооболелих од малигних неоплазми.

8. Највећи број новооболелих био је старости од 50 до 69 година.

9. У циљу боље евиденције новооболелих и умрлих од малигних неоплазми неопходно је формирање популационог регистра за рак. Неопходно је да се примењују мере примарне превенције пре свега према главним факторима ризика-пушењу и аерозагађењу.

10. Неопходно је увођење обавезног скрининга за рак дојке, рак грлића материце и рак дебелог црева у циљу раног откривања и лечења оболелих.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Janković S, Gledović Z, Denić-Marković Lj. Maligne bolesti U: Najčešće bolesti i povrede: epidemiologija, etiologija i prevencija. Urednik: Radovanović Zoran Univerzitet u Beogradu. Medicinski fakultet Beograd, CIBID Beograd, 2004.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from <http://globocan.iarc.fr>.
3. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
4. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
6. Denić-Marković Lj, Cancer Mortality in central Serbia. JBUON 2014; 19(1): 273-277.
7. American Cancer Society and Live strong. The Global Economic Cost of Cancer Atlanta: American Cancer Society; 2010
8. Parkin DM. The global health burden of infection associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118: 3030-44.
9. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends Ahmedin Jemal, Melissa M. Center, Carol DeSantis, Elizabeth M. Ward. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, July 20, 2010; doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437.
10. Nathan A B, Siran P, Koroukian M. Cancer in the Elderly Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006; 117: 147–156.
11. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011, 61(2):69–90.
12. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer, 2013;32(5):1133–1145. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27711> PMID:22752881
13. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). UN World Population Prospects: The 2012 Revision (link is external). Accessed November 2013.

14. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh WWJ, Comber H, Formana D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 2013; 49: 1374– 1403.
15. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2011 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2011
16. World Health Organization. Cancer Prevention and Control. Report to the Secretariat by the 58th World Health Assembly. 2005; http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr_wha05/en/index.html. Accessed April 1, 2010.
17. American Cancer Society. (2012) Global Cancer Facts and Figures 2012. American Cancer Society, Atlanta, GA.
18. Parkin, Pasini P, Ferlay J. Global cancer statistics. *A cancer journal for clinicians* [doi: 10.3322/canjclin.49.1.33]
19. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward ME. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, July 20, 2010; [DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437.]
20. Vlajinac H, Šipetić-Grujičić S, Janković S, Marinković J, Kocev N, Marković-Denić LJ et al. Burden of Cancer in Serbia. *Croat Med J*. 2006;47:134-41.
21. Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Živković S, Postma JM. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999–2009. *BMC Cancer* 2013, 13-18. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/18>
22. Илић М. Малигни тумори, одабрана поглавља. Крагујевац, 2012
23. Filipović S. *Osnovi kliničke epidemiologije*. Prosveta Niš, 1996
24. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2012. Institut za za javno zdravlja Srbije “Dr Milan Jovanovi Batut” , izveštaj br.14, Beograd, 2014
25. Parlić M, Ilić A, Milić M, Vukadinović Z, Stevanović J, Samardžić S, Grbić M. Epidemiološke karakteristike malignih bolesti u srpskim enklavama Kosova i Metohije. *Praxis medica*. 2013; 42(1):47-51.
26. Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. *The Cancer Atlas*. Atlanta: American Cancer Society; 2006.
27. Verdecchia A , Mariottoa A, Capocaccia R, Gatta G , Micheli A, Sant M et al. Incidence and prevalence of all cancerous diseases in Italy: trends and implications A. *European Journal of Cancer* 37 (2001) 1149–1157.
28. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade:

gaps persist compared with the rest of Europe. PMID: 23265703, [PubMed - indexed for MEDLINE]

29. De Flora C, La Maestra S. Epidemiology of cancers of infectious origin and prevention strategies. *J prev med hyg* 2015; 56: E15-E20.

30. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;25(3):479-86. [doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06188.x]

31. Hefaiiedh R, Ennaifer R, Romdhane H, Ben Nejma H, Arfa N, Belhadj N, Gharbi L, Khalfallah T. Gender difference in patients with hepatocellular carcinoma. *Tunis Med*. 2013 Aug-Sep;91(8-9):505-8.

32. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H; GEKID Cancer Survival Working Group. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e68077. [doi: 10.1371/journal.pone.0068077.]

33. Ly D, Forman D, Ferlay J, Brinton AL, Cook BM. An International Comparison of Male and Female Breast Cancer Incidence Rates. *Int J Cancer*. 2013 April 15; 132(8): 1918–1926. [doi:10.1002/ijc.27841.]

34. Ridge AF, Mc Erlean MA, Ginsberg MS. Epidemiology of Lung Cancer Carole A. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:93–98.

35. Racial or Ethnic Variations. *Cancer Prevention and Control*. Available at: <http://www.cdc.gov/cancer/dcpc/data/ethnic.htm>

36. Centers for Disease Control a Prevention, 1999-2011; 24(7): Breast Cancer Rates by Race and Ethnicity.

37. “Grange JM, Stanford JL, Stanford CA (2002). "Campbell De Morgan's 'Observations on cancer', and their relevance today". *Journal of the Royal Society of Medicine* 95 (6): 296–9.

38. Cooper GM (1992). *Elements of human cancer*. Boston: Jones and Bartlett Publishers. p. 16. ISBN 978-0-86720-191-8.

39. “The history of cancer. Institut Jules Bordet (Association Hospitaliere de Bruxelles-Centre des Tumers de ULB Available at:http://www.bordet.be/en/presentation/history/cancer_e/cancer.htm.

40. Haggard HW and Smith GM. Johannes Muller and the Modern Conception of cancer. *Yale J Biol Med* 1938;10 (5):419.b1-436.

41. “Cancer stading. National Cancer Institute. Available at <http://www.cancer.gov/cancertopics/diagnosis-staging/staging/staging-fact-sheet>

42. Katić V, Kutlešić Č, Stojanović D. Opšta patologija, Niš 329-325.

43. Tumor grade. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-fact-sheet>
44. American Joint Committee on Cancer. Past Editions of the AJCC Cancer Staging Manual available at Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. Eds. TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2009. 310 pages
45. Signs and Symptoms of Cancer. American Cancer Society Available at:<http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer>
46. O'Dell, edited by Michael D. Stubblefield, Michael W. (2009). Cancer rehabilitation principles and practice. New York: Demos Medical. p. 983.
47. The Merck Manual Home Edition. July 2013 by Bruce A. Chabner; Elizabeth Chabner Thompson, Nguyen DM, Finkelstein SE, Summers RM. Respiratory Endoscopy. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:789-798.
48. Ross A, Waxman, I. Role of Endoscopy in Cancer Management. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:781-789.
49. Garland LH. The Diagnosis of Cancer—Radiology Calif Med. 1964 Jun; 100(6): 397–401.
50. Biopsy. Cancer Net. Available at: www.cancer.net/navigation-cancer-care/dignosing-cancer/tests-and-procedures/biopsy.
51. Bigbee W, Herberman RB. Tumor markers and immunodiagnosis. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 2003.
52. Ilić M. Maligni tumori-odabrana poglavlja Kragujevac 2012: 104-105.
53. Hunter T. Cooperation between oncogenes. Cell 1991;64:249-270.
54. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. Roc Natl Acad Sci USA 1993;90:10914-21.
55. Haris CC. Deishman lecture-p53 tumor suppressor gene: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology and cancer risk assesment. Toxicol Lett 1995;82:1-5.
56. Agents classifield by the IARC Monographs, Volumes 1-1002 avaiable at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>, last update: 17 june 2011
57. Garcia M, Jemal A, Ward EM at al. American Cancer Society. Global Cancer Facts & facts American Cancer Society, 2007
58. Croce CM. Oncogenes and cancer. N England J Med 2008; 358 (5):502-11.

59. May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of p53 protein. *Oncogene* 1999; 18: 7621-36.
60. Kenemans P, Verstraten RA, Verhejin RH. Oncogenic pathway in heredity and sporadic breast cancer. *Maturitas* 2004; 49(1): 34-43.
61. Rothman N, Skibola CF, Wang SS et al. Genetic variation in TNF and IL 10 and risk of non-Hodkin lymphoma. *Lancet Oncol* 2006; 7 (1): 27-38.
62. Bieche I, Lidereau R. Biology of solid cancers: breast cancer as an example. First part: genetic systems implicated in carcinogenesis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25 (2):131-41.
63. International Agency for Research on Cancer (IARC). Evaluation of agents, mixtures and exposures (2008)
64. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. 2000. *Molecular Cell Biology*. W.H. Freeman and Company, New York
65. Lauber SN, Gooderham NJ. The cooked meat derived genotoxic carcinogen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]pyridine has potent hormone-like activity: mechanistic support for a role in breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67 (19): 9597-602.
66. Escrich E, Solnas M, Moral R, Escrich R. Molecular effects and molecular mechanisms of olive and other dietary lipids in breast cancer. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (8): 813-30.
67. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer* 2005; 116 (6): 963-71.
68. Goodrazi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med* 2008; 26 (1): 5-13.
69. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med* 2007; 7(1): 29-46.
70. Ann Chao, Michael J. Thun, Cari J. Connell, Marjorie L. McCullough, Eric J. Jacobs, W. Dana Flanders, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:172-82.
71. Gnagnarella P, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Bertolotti R, Spaggiari L et al. Red meat, Mediterranean diet and lung cancer risk among heavy smokers in the COSMOS screening study. *Ann Oncol* (2013) 24 (10): 2606-2611.
- [doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt302>]
72. Petrick LJ, Steck SE, Bradshaw TP, Trivers FK, Abrahamson EP, Engel SL et al. Dietary intake of flavonoids and oesophageal and gastric cancer: incidence and survival in the United States of America (USA). *British Journal of Cancer* (2015) 112, 1291–1300. [doi: 10.1038/bjc.2015.25]

73. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Assessing the contribution of dietary factors in breast cancer. *Clin Cancer Investig J* 2015; 4: 1-5.
74. Tantamango-Bartley Y, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Fraser G. Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(2): 286–294. [doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1060]
75. Grosso G, Buscemi S, Galvano F, Mistretta A, Marventano S, La Vela Vet al. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects *BMC Surgery* 2013, 13(Suppl 2):S14
76. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S et al. Diet and cancer. *Acta Biomed* 2006;77 (2):118-23.
77. Rui Hai Liu. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl):517S–20S.
78. Gridley G, McLaughlin JK, Block G et al. Vitamin supplement use and reduced risk oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1083-92.
79. Garfinkel L. Overweight and mortality. *Cancer* 1986: 58(supl 8): 1826-9.
80. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N England J Med* 2003; 348(17): 1625-38.
81. Neuhouser LM, Aragaki KA, Prentice RK, Manson E J, Chlebowski R , Carty LC et al. Overweight, Obesity and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk . *JAMA Oncol.* 2015 August ; 1(5): 611–621. [doi:10.1001/jamaoncol.2015.1546.]
82. Moore, CS; Min Lee I, Weiderpass E, Campbell TP, Sampson NJ, Kitahara MC et al. Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):816-825. [doi:10.1001/jamainternmed.2016.1548]
83. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J: Phosphate additives in food—a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(4): 49–55. [doi: 10.3238/arztebl.2012.0049]
84. World Health Organization. Global status reports on alcohol and health. 2014. [cited 2014 Nov 1]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/srb.pdf
85. IARC. Alcohol consumption and ethyl carbamate. In: *IARC monographs on the evaluation of cancerogenic risk to humans*;v. 96. Lyon IARC press; 2010
86. Amin Talebi Bezmin Abadi. *Helicobacter pylori and Gastric Cancer.* 2016; 3:36
[PMCID: PMC4992849, doi: 10.3389/fmed.2016.00036]
87. Abram Bunya Kamiza, Fu-Hsiung Su, Wen-Chang Wang, Fung-Chang Sung, Shih-Ni Chang, Chih-Ching Yeh. Chronic hepatitis infection is associated with extrahepatic cancer development: a nationwide population-based study in Taiwan. *BMC Cancer* (2016) 16:861 [doi 10.1186/s12885-016-2918-5]

88. Harrys A. Torres AH, McDonald BG. How I treat hepatitis C virus infection in patients with hematologic malignancies. *Blood*, 2016; 128:1449-1457; [doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718643>]
89. James Sutherland Lawson, Wendy K. Glenn, Noel James Whitaker. Human Papilloma viruses and Breast Cancer – Assessment of Causality. Mini Review published: 29 September 2016 [doi: 10.3389/fonc.2016.00207]
90. Grützmeier S, Porwit A, Schmitt C, Sandström E , Åkerlund B, Ernberg i. Fulminant anaplastic large cell lymphoma (ALCL) concomitant with primary cytomegalovirus (CMV) infection, and human herpes virus 8 (HHV-8) infection together with Epstein-Barr-virus (EBV) reactivation in a patient with asymptomatic HIV-infection. *Infectious Agents and Cancer*, 2016; 11:46 [doi 10.1186/s13027-016-0094-5]
91. PARK SL, HERNÁNDEZ-RAMÍREZ UR, SILVERBERG JM, CROTHERS K, DUBROW R. AIDS. 2016 Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *January 2016;30(2):273–291.* [doi:10.1097/QAD.0000000000000922.]
92. Chou R, Gore JL, Buckley D, Fu R, Gustafson K, Griffin JC, Grusing S, Selph S. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Dec 15;163(12):922-31. [doi: 10.7326/M15-0997. Epub 2015 Dec 15.]
93. Bakour HS, Williamson J. Latest evidence on using hormone replacement therapy in the menopause. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2015;17:20–8. [doi: 10.1111/tog.12155]
94. Akushevihc I, Manton KG, Kulminski A, Kovtun M, Kravchenko J, Yashin A. Population models for the health effects of ionizing radiation. *Radiats Biol Radioecol* 2006; 46 (6): 663-674.
95. Desouky O, Ding N, Guangming Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences* Volume 8, Issue 2, April 2015: 247–254. [http://dx. \[doi.org/10.1016/j.jrras.2015.03.003\]](http://dx.doi.org/10.1016/j.jrras.2015.03.003)
96. McColl N, Auvinen A, Kesminiene A, Espina C, Erdmann F, de Vries Eet al. European Code against Cancer 4th Edition: Ionising and non-ionising radiation and cancer. *Cancer Epidemiology* Volume 39, Supplement 1, December 2015: S93–S100. [http://dx.\[doi.org/10.1016/j.canep.2015.03.016\]](http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.03.016)
97. Incidencija i mortalitet od raka u Republici Srbiji. Institut za zdravlje Republike Srbije Dr.Milan Jovanović "Batut", Beograd 2002, Извештај број 1
98. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Institut za za javno zdravlja Srbije “Dr Milan Jovanovi Batut” , izveštaj br.15, Beograd, 2015.
99. The Tenth Revision of International Classification of Diseases World Health Organization, 2000, Geneva.

100. International Classification of Diseases for Oncology-Third Edition, World Health Organization, 2000, Geneva.
101. Ристић Ј, Павловић Н, Милтеновић С, Росић Н, Вујетић М. Population-based cancer registry at the Institute of Public Health of Belgrade 2016. Book of abstracts, 50th Days of Preventive Medicine Niš; 27-30.9.2016 Niš
102. Boyl P, Dore FJ, Ringborg U. Cancer of the skin: a forgotten problem in Europe. *Annals of Oncology*, 2004; 15(1): 5-6.
103. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):283-7.
104. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5):1069-1080.
105. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 810:120-140.
106. Cheng YS. A Five Year Retrospective Study of Nonmelanoma Skin Cancer in Social Hygiene Service. Social Hygiene Service, Department of Health, Hong Kong, 1998.
107. Lamberg LA. The use of new and existing data sources in non-melanoma skin cancer research. PhD dissertation. Department of Dermatology and Department of Epidemiology, Aarhus University Hospital, Denmark 2011.
108. The Economic Burden of Skin Cancer in Canada: Current and Projected 2010
109. Non melanoma skin cancer in England, Scotland, Northern Ireland and Ireland. June 2013. National Cancer Intelligence Network. Public Health England. www.ncin.org.uk/databriefings, 2013.
110. Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156(6): 1295-300.
111. Cancer Research UK. Skin research statistics [Internet]. London: Cancer Research UK [cited 2012 Nov 22]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/skin/>.
112. Eisemann N, Waldmann A, Geller CA, Weinstock AM, Volkmer B, Greinert R, Breitbart WE, Katalinic A. Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014;134: 43–50.
113. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) data. seer.cancer.gov.

114. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013 June; 68(6):957-66.
115. Athas WF, Hunt WC, Key CR. Changes in nonmelanoma skin cancer incidence between 1977-1978 and 1998-1999 in Northcentral New Mexico. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2003; 12(10): 1105-8.
116. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 45(4): 528-36.
117. Jung G, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG. Trends in incidence of non melanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988-2007.
118. Hayes RC, Leonfellner S, Pilgrim W et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in New Brunswick, Canada, 1992 to 2001. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2007; 11(2): 45-52.
119. Videnović G, Miljuš D, Ilić D, Krsić D, Živković S. Nonmelanoma Skin Cancer in the Population of the City of Belgrade in the Period 1999–2011. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(5-6):290-295.
120. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:89-103.
121. Fabbrocini G, Triassi M, Mauriello MC , Torre G, Annunziata MA , De Vita V. , Pastore F , D'Arco V, Monfrecola G. Epidemiology of Skin Cancer: Role of Some Environmental Factors. *Cancers* 2010; 2: 1980-1989. doi:10.3390/cancers2041980
122. Corona R. Epidemiology of a non melanoma skin cancer: a review. *Ann Ist Super Sanità*, 1996; 32(1):37-42
123. Bränström. Cancer Council Act. Skin cancer in Australia [Internet]. Canberra: Cancer Council Act; 2007 Available from: [http://www. actcancer.org/sun-smart/skin-cancer.aspx](http://www.actcancer.org/sun-smart/skin-cancer.aspx)
124. Staples MP, Elwood M, Burton RC et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Medical Journal of Australia*. 2006; 184(1): 6-10, NSW Skin Cancer Prevention Working Group. *Skin Cancer Prevention Evidence Summary*. 2007.
125. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *International Journal of Cancer*. 1998; 78(2): 144-148.
126. Staples MP, Elwood M, Burton RC et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Medical Journal of Australia*. 2006; 184(1): 6-10.
127. Sinclair R. Nonmelanoma skin cancer in Australia. *Br J Dermatol*. 2013; 168:1-2.

128. Razi S, Enayatrad , Mohammadian-Hafshejani A, Salehiniya H, Fathali-loy-dizaji,M, Shahin Soltani S. The Epidemiology of Skin Cancer and its Trend in Iran. *Int J Prev Med.* 2015; 6: 64.
129. Reynolds KD, Buller DB, Yaroch AL, Maloy JA, Cutter GR. Mediation of a middle school skin cancer prevention program. *Health Psychol.* 2006;25:616–25.
130. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:7-27.
131. IARC Handbooks for Cancer Prevention, Volume 5. Scientific review on the use of sunscreens in skin cancer prevention, mechanism implicated and possible toxicity. Publication by IARC, WHO, Lyon, 2001.
132. Vlajinac H, Marinković J, Kocev N, Adanja B, Sipetić S, Pekmezović T, et al. Trends in mortality in Serbia, excluding the provinces, 1973-1994. *Srp Arh Celok Lek.* 2000 Sep-Oct;128(9-10):309-15. [PMID: 11255684]
133. Marković-Denić L, Vlajinac H, Zivković S, Miljus D. Cancer mortality among men in Central Serbia: 1985-2006 survey study. *Croat Med J.* 2008 Dec;49(6):792-8. [PMID:19090604, PMCID: PMC2621034]
134. Zdravlje stanovnika Srbije, analitička studija 1997 - 2007. Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanović Batut, Beograd 2008.
135. Kocić B, Petrović B, Rančić N, Ilić M. Lung cancer trends in Southeastern Serbia. *Cent Eur J Public Health* 2013; 21 (1): 17–21.
136. Everatt R, Kuzmickienė I, Senulis A. Cigarette Smoking and Trends in lung Cancer incidence in Lithuania: An Analysis by Histological Type. *Medicina (Kaunas)* 2011;47(4):222-9.
137. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J.* 1950 Sep 30;2(4682):739-48.
138. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. GLOBOCAN 2008: the GLOBOCAN project [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2012 Dec 6]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
139. Boyle P, Levin B, editors; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. World cancer report 2008. Lyon: IARC; 2008.
140. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2009: implementing smoke-free environments. Geneva: WHO; 2009.
141. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: WHO; 2008.
142. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2008. Report, no. 10. Belgrade: Cancer registry of Central Serbia; 2010. Institute of Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanović - Batut”.

143. Grozdanov J, editor. Health of population of Serbia: analytical study 1997-2007 [CD-ROM]. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr. Milan Jovanović - Batut"; 2009.
144. Pešut D, Basara HZ. Cigarette smoking and lung cancer trends in Serbia - a ten-year analysis. *Med Pregl.* 2006 May-Jun;59(5-6):225-9.
145. Ministry of Health of the Republic of Serbia. National health survey Serbia, 2006. Key findings. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2007.
146. Ministry of Health of the Republic of Serbia. National health survey Serbia, 2000. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2001.
147. Dželatović A, Dimitrijevic-Tanaskovic L. Global tobacco youth survey, Republic of Serbia 2003. Belgrade: National commission for smoking prevention of Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2005.
148. European Commission. Survey on tobacco: analytical report. Flash Eurobarometer series, no. 253. The Gallup Organization; 2009.
149. Cancer research UK. Lung cancer incidence statistics [Internet]. London: Cancer research UK; 2012 [cited 2012 Dec 6]. Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/incidence/>
150. Hrubá F, Fabiáková E, Bencko V, Cassidy A, Lissowska J, Mates D, et al. Socioeconomic indicators and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe. *Cent Eur J Public Health.* 2009 Sep;17(3):115-21.
151. Mackenbach JP, Huisman M, Andersen O, Bopp M, Borgan JK, Borrell C, et al. Inequalities in lung cancer mortality by the educational level in 10 European populations. *Eur J Cancer.* 2004 Jan;40(1):126-35.
152. Ministry of Health of the Republic of Serbia; Institute of Public Health of Serbia "Dr. Milan Jovanović - Batut"; ESPAD. European Survey on the use of Alcohol and Other Drugs among young people in Serbia 2008.
153. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2009.
154. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* Sep 2008(218):12-20. 115. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer.* Jul 2008;44(10):1345-1389.
155. Felix AS, Soliman AS, Khaled H, et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control.* May 2008;19(4):421-429.
156. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, eds. *Global Burden of Disease and Risk Factors.* New York: Oxford University Press; 2006.

157. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger JB, Zeegers PM, Steineck G, Manolis Kogevinas M, Francisco X. Real XF et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: From tumor development to patient's death. *World Journal of Urology* 25(3):285-95. July 2007. [doi: 10.1007/s00345-007-0168-5]
158. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* Sep 2008(218):25-36
159. Ilić M, Stojadinović M, Milosavljević Z. Familial aggregation of bladder cancer. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(5): 447–451. [DOI:10.2298/VSP1105447I]
160. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. 2013 Feb;63(2):234-41. [doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.]
161. Ouzzane A, Rouprêt M, Leon P, Yates DR, Colin P. Epidemiology and risk factors of upper urinary tract tumors: literature review for the yearly scientific report of the French National Association of Urology. *Prog Urol.* 2014 Nov;24(15):966-76. [doi: 10.1016/j.purol.2014.06.012.]
162. Gajić-Veljanoski O, Jarebinski M, Jovićević-Bekić A, Pekmezović T. Analysis of mortality in cancer of the large intestine in a cohort group in Serbia from 1971 to 1999. *Srp Arh Celok Lek.* 2002 May-Jun;130(5-6):173-7. [PMID: 12395438]
163. Ilić M. Colorectal cancer mortality trends in Serbia during 1991–2010: an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis. *Chinese journal of cancer* 2016: 35(1): 35-55.
164. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jun 2009;18(6):1688-1694.
165. Martin JJ, Hernandez LS, Gonzalez MG, Mendez CP, Rey Galan C, Guerrero SM. Trends in childhood and adolescent obesity prevalence in Oviedo (Asturias, Spain) 1992-2006. *Acta Paediatr.* Jul 2008;97(7):955- 958.
166. Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* Dec 7 2010;116:544-573.
167. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* Nov-Dec 2009;59(6):366-378.
168. Dechaphunkul T. Epidemiology, Risk Factors, and Overall Survival Rate of Laryngeal Cancer in Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 (3): 355-60.
169. Coleman MP, Estève J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ.* 1993;(121):1-806.
170. Filho VW. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Med. J.* 2004;122(5) doi: 10.1590/S1516-31802004000500002: <http://www.scielo.br/scielo>

171. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;83(1):18-29.
172. Raiotiola H.: Epidemiology, Clinical characteristics and treatment outcome of laryngeal cancer. University of Tampere, Medical School of Medicine, Finland 2000
173. Coupland HV, Chapman P, Linklater MK, Sehgal A, Møller H, Davies AE. Trends in the epidemiology of larynx and lung cancer in south-east England, 1985–2004. *British Journal of Cancer* (2009) 100, 167–169.
174. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Jeng CS, Ang KK, Gay G, Stewart A, Robinson RA. Laryngeal cancer in the United states changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116(Suppl 111): 1-13.
175. Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, La Vecchia C (2002b) Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer* 87: 1230–1233.
176. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J. Survival of cancer patients in Europe. The EURO CARE Study. Lyon: IARC; 1995. (IARC Scientific Publications No. 132).
177. Berrino F, Gatta G. Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer*. 1998;34 (14 Spec No):2154-61 .
178. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J. Survival of cancer patients in Europe. The EURO CARE-II Study. Lyon: IARC; 1999. (IARC Scientific Publications No. 151)
179. Cossetti M, Yu GP, Schatz SP. Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2008; 134(4): 370-9.
180. Althuis MD, Dozier JD, Wolf A. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol*. 2005;34:405-412.
181. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. Apr 19 2007;356 (16):1670-1674.
182. Cronin KA, Ravdin PM, Edwards BK. Sustained lower rates of breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. Sep 2009;117(1):223- 224.
183. Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. Dec 7 2010;116:544-573.
184. Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer*. Jun 2009;45(9):1649-1653.

185. Seradour B, Allemand H, Weill A, Ricordeau P. Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006. *Bull Cancer*. Apr 2009;96(4):E1-6.
186. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust*. Jun 2 2008;188(11):641-644. 33. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Storm H, eds. *Can*
187. Sipetic-Grujicic S, Murtezani Z, Ratkov I, Grgurevic A, Marinkovic J, Bjekic M et al. Comparison of male and female breast cancer incidence and mortality trends in Central Serbia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(10):5681-5.
188. Ilic M. Joinpoint Regression Analysis of Female Breast Cancer Mortality in Serbia 1991-2010; *Women&Health* 2013; 53(5);439-450.
[doi: 10.1080/03630242.2013.806388]
189. Kocic B , Filipovic S, Vrbic S, Pejicic I, Rancic N , Cvetanovic A, Milenkovic D. Stressful life events and breast cancer risk: a hospital-based case-control study. *JBUON* 2015; 20(2): 487-491.
190. Crawford D. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 62, 2003; (Suppl 6A): 3–12, [doi:10.1016/j.urology.2003.10.013]
191. Ilić M, Ilić I. Prostate cancer mortality in Serbia, 1991–2010_ a joinpoint regression analysis. *J Public Health* (2015), [doi: 10.1093/pubmed/fdv064]
192. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl J Med* 2003; 384:518-26.
193. Yeole BB. Trends in cancer incidence in female breast, cervix uteri, corpus uteri, and ovary in India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008 Jan-Mar;9(1):119-22.
194. Bergström R, Sparén P, H-O Adami OH. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer*. 1999; 81(1): [doi: 10.1038/sj.bjc.6690666, PMID: PMC2374360]
195. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-56.
196. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19(1):16-28.
197. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:506-11.
198. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *JBUON* 2016; 21(2): 320-325. ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293.

199. Vukićević D, Mitić R, Mijović M, Mitić N, Vitković L, Đerković B et al. Deskriptivno-epidemiološke karakteristike carcinoma grlića materice. *Praxis Medica* 2015; 44(1): 67-72.
200. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int J Gynecol Cancer*. 2001 Jan-Feb;11(1):24-31.[PMID: 11285030]
201. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Cervical cancer screening. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005, p.38.
202. Ngelangel C, Munoz N, Bosch FH. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case control study. *J National Cancer Inst*. 1998; 90:44-9.
203. Ho GY, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 341:633.
204. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV) – positive and high risk. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:226-36.
205. Perišić Ž, Plešinac-Karapandžić V, Džinić M, Zamurović M, Perišić N. Cervical cancer screening in Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(1):86-89.
206. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
207. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1992; 19:259-63.
208. Morrison B; Screening for Cervical Cancer; Canadian Task Force on Preventive Health Care. (Accessed 10.10.2006) Available from: <http://www.ctfphc.org>
209. Harris RW, Brinton LA, Cowdell RH Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1980; 42(3):359–369
210. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000; 82:1332-8.
211. Szarewski A. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet* 1996; 347:941-3.
212. Ho GY, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7):423-8.
213. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003; 168(4):421-5.
214. Munger K, Howley P M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002; 8:213-28.

215. Koutsky L A, Holmes K K, Crichtlow C W. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327(18):1272-8.
216. Schiffman M, Castle O.N. The Promise of Global Cervical - Cancer Prevention. *Engl J Med* 2005; 353:2101-2104.
217. Winer RL, Lee SK, Hughes JP. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3):218-26.
218. Holowaty P, Miller AB, Rohan T. The natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:252-8.
219. Reinis M. Technology evaluation: HPV vaccine (quadrivalent), Aventis Pasteur MSD/CSL. *Curr Opin Mol Ther* 2004; 6:206 -11.
220. Laara E, Day N E, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1:1247-9.
221. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije, Nacionalni program za prevenciju raka grlića materice. Beograd; 2009.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Александар В. Антонијевић

број индекса 121/12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**„ЕПИДЕМИОЛОШКЕ ЗНАЧАЈНОСТИ МАЛИГНИХ НЕОПЛАЗМИ НА
КОСОВУ И МЕТОХИЈИ“**

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

Потпис докторанда

У Косовској Митровици, _____

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Александар В. Антонијевић _____

Број индекса _____ 121/02 _____

Студијски програм _____ Докторске академске студије медицинских наука _____

Наслов рада _____ „Епидемиолошке значајности малигних неоплазми на

_____ Косову и Метохији“ _____

Ментор _____ Доц. др Наташа Ранчић _____

Потписани/а _____ Александар В. Антонијевић _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

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

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда

У Косовској Митровици, _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„ЕПИДЕМИОЛОШКЕ ЗНАЧАЈНОСТИ МАЛИГНИХ НЕОПЛАЗМИ НА КОСОВУ И МЕТОХИЈИ“

која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Косовској Митровици, _____