

**UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirjana Nedović-Vuković

**PRIMJENA REGRESIONIH MODELA U
ANALIZI TRENDATA UMIRANJA OD
MALIGNIH NEOPLAZMI U CRNOJ GORI,
1990–2018. GODINE**

Doktorska disertacija

Podgorica, 2024. godine

UNIVERSITY OF MONTENEGRO
FACULTY OF MEDICINE

Mirjana Nedović-Vuković

**APPLICATION OF REGRESSION MODELS
IN THE MORTALITY TREND ANALYSIS
FROM MALIGNANT NEOPLASMS IN
MONTENEGRO, 1990–2018.**

Doctoral Dissertation

Podgorica, 2024.

PODACI O DOKTORANDU, MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

Ime i prezime: Mirjana Nedović-Vuković

Datum i mjesto rođenja: 10. 04. 1980. godine, Bijelo Polje, Crna Gora

Naziv završenog studijskog programa i godina završetka: Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, 2007. godine

Mentor: Prof. dr Zoran Bukumirić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija (Katedra za medicinsku statistiku i informatiku)

Komentor: Prof. dr Dragan Laušević, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

Komisija za ocjenu podobnosti teze i kandidata:

- ☐ Prof. dr Boban Mugoša, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
- ☐ Doc. dr Zoran Bukumirić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- ☐ Prof. dr Vladimir Todorović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

Komisija za ocjenu i odbranu doktorske disertacije:

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

Lektor: mr komunikologije Marija Goljević, profesorica crnogorskog – srpskog, bosanskog, hrvatskog jezika i književnosti

Datum odbrane: 06.12. 2024.

INFORMACIJE O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naziv doktorskih studija: Doktorske akademske studije Univerziteta Crne Gore

Fakultet na kojem je disertacija odbranjena: Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore

Naslov doktorske disertacije: Primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990–2018. godine

Datum prijave doktorske teze: 07.07.2020. godine

Datum sjednice Senata Univerziteta na kojoj je prihvaćena teza: 21.01.2021. godine

REZIME

Uvod

Analiza trenda identifikuje obrazac promjena u nizu vrijednosti koristeći statističke modele za procjenu i predviđanje trendova. Regresiono modelovanje je ključna statistička tehnika za analizu trenda.

Maligne neoplazme su drugi po redu uzrok smrti u Crnoj Gori, kao i u Evropi i svijetu. Nema dostupnih informacija o kretanju smrtnosti od tumora u Crnoj Gori, ali su posljednjih godina sprovedene aktivnosti s ciljem suzbijanja tumora u Crnoj Gori kao prijetjećeg entiteta po narodno zdravlje. Analiza trenda se široko koristi u epidemiologiji malignih neoplazmi, kliničkoj medicini i javnom zdravstvu.

Izveštavanje o varijacijama u trendovima smrtnosti od tumora pomaže u mjerenju opterećenja koje po društvo nose neoplazme, razvoju zdravstvenih servisa i alociranju javnozdravstvenih resursa. Razumijevanje trendova smrtnosti od tumora omogućava donosiocima politika da donesu odgovarajuće odluke utemeljene na dokazima, da procijene efikasnost svojih intervencija i razviju javnozdravstvenu politiku s fokusom na ključnu populaciju, unaprijeđenje zdravstvene svijesti, poboljšanje metoda rane dijagnoze i kliničkog liječenja, a sve u cilju smanjenja smrtnosti od malignih tumora.

Kako bi se nadomjestile nedostajuće analize trendova smrtnosti od malignih tumora i ocjene uticaja sprovedenih aktivnosti na smrtnost od malignih tumora u Crnoj Gori ciljevi ove studije su izračunavanje stopa umiranja (sirova, uzrasno-specifična i uzrasno-standardizovana) kod evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine, kao i primjena regresionih modela u analizi trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori

u ukupnoj populaciji za period 1990–2018. i modelovanje trenda umiranja od evidentiranih malignih neoplazmi u Crnoj Gori za period 1990–2018. godine prema polu i starosnim grupama.

Metodologija

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

Standardizovane stope umiranja izračunate su za ukupni nivo, po polu i starosti koristeći svjetsku standardnu populaciju. Trendovi umiranja procijenjeni su za svaki od navedenih tumora za ukupni nivo, po polu i starosnim grupama koristeći tri regresione metode: joinpoint regresiju, linearnu regresiju i Poasonovu regresiju.

Rezultati

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

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

Prosječna starosno-standardizovana stopa smrtnosti iznosila je 1.3/100,000 za maligni tumor jednjaka (muškarci: 2.3/100,000; žene: 0.5/100,000), 4.4/100,000 za maligni tumor želuca (muškarci: 6.4/100,000; žene: 2.7/100,000), 7.2/100,000 za kolorektalni tumor (muškarci: 9.5/100,000; žene: 5.3/100,000), 3.8/100,000 za maligni tumor jetre (muškarci: 5.1/100,000; žene: 2.8/100,000), 4.7/100,000 za maligni tumor pankreasa (muškarci: 6.2/100,000; žene:

3.4/100,000), 3.2/100,000 za maligni tumor grkljana (muškarci: 5.8/100,000; žene: 1.1/100,000), 26.5/100,000 za maligni tumor pluća (muškarci: 44.8/100,000; žene: 11.4/100,000), 1.1/100,000 za melanom kože (muškarci: 1.2/100,000; žene: 1.0/100,000), 16.1 za maligni tumor dojke, 3.4/100,000 za maligni tumor vrata materice, 3.0/100,000 za maligni tumor jajnika, 8.3/100,000 za maligni tumor prostate, 2.4/100,000 za maligni tumor mokraćne bešike (muškarci: 4.1/100,000; žene: 1.1/100,000).

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

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

Zaključci

Primijenjeni regresioni modeli su korisni za procjenu trendova smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori. Nepovoljni trendovi naglašavaju hitnu potrebu za poboljšanjem mjera prevencije, ranog otkrivanja i liječenja tumora. Dalja istraživanja su ključna za identifikaciju uzroka ovih trendova i razvoj efikasnih strategija za kontrolu malignih tumora. U nacionalnim programima prevencije trebalo bi snažnije ciljati one faktore rizika koji su već prepoznati kao podobni za razvoj i smrtnost od malignih tumora, kao i najugroženije grupe. Ovakav ciljani pristup može poboljšati ishode i preokrenuti rast stope smrtnosti od raka u Crnoj Gori.

Ključne riječi: maligne neoplazme, umiranje, regresija, trend, Crna Gora

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: medicinska statistika i informatika

UDK broj:

INFORMATION ON DOCTORAL STUDENT, MENTORS AND COMITTEES

Name and surname: Mirjana Nedović-Vuković

Date and place of birth: 10th April 1980, Bijelo Polje, Montenegro

Name and year of completed programme of study: Faculty of Medicine, University of Montenegro, 2007.

Mentor: Prof. dr Zoran Bukumirić, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Comentor: Prof. dr Dragan Laušević, Faculty of Medicine, University of Montenegro

Thesis and Candidate Assessment Committee:

- ☐ Prof. dr Boban Mugoša, Associate Professor Faculty of Medicine, University of Montenegro
- ☐ Doc. dr Zoran Bukumirić, Assistant Professor Faculty of Medicine, University of Belgrade
- ☐ Prof. dr Vladimir Todorović, Full professor Faculty of Medicine, University of Montenegro

Doctoral dissertation evaluation and defence committee:

- ☐ Prof. dr Mileta Golubović, Full Professor Faculty of Medicine, University of Montenegro
- ☐ Prof. dr Zoran Bukumirić, Associate Professor Faculty of Medicine, University of Belgrade
- ☐ Prof. dr Dragan Laušević, Full Professor Faculty of Medicine, University of Montenegro
- ☐ Prof. dr Milica Martinović, Full Professor Faculty of Medicine, University of Montenegro
- ☐ Doc. dr Tanja Boljević, Assistant Professor Faculty of Medicine, University of Montenegro

Date of defence: 06.12.2024.

Proofreading: Master of Communication Marija Goljević, professor of Montenegrin-Serbian, Bosnian, Croatian language and literature

INFORMATION ON DOCTORAL DISSERTATION

Name of doctoral study: Doctoral academic studies at the University of Montenegro

Faculty of dissertation difence: Faculty of Medicine, University of Montenegro

Doctoral thesis title: Application of Regression Models in the Mortality Trend Analysis from Malignant Neoplasms in Montenegro, 1990–2018

Thesis application date: 07. 07.2020.

The University's Senate session date when the thesis was accepted: 21. 01. 2021.

SUMMARY

Introduction

Trend analysis identifies the pattern of changes in a series of values using statistical models to estimate and predict trends. Regression modelling is a key statistical technique for trend analysis.

Cancers are the second leading cause of death in Montenegro, as well as in Europe and in the world. There is no available information on the trend of cancer mortality in Montenegro, but in recent years, activities have been carried out with the aim of suppressing cancers in Montenegro as a threatening entity for public health. Trend analysis is widely used in the epidemiology of cancers, clinical medicine and public health.

Reporting on variations in cancer mortality trends helps in measuring the societal burden of cancers, developing health services infrastructure, and allocating public health resources. Understanding cancer mortality trends enables policy makers to make appropriate evidence-based decisions, to evaluate the effectiveness of their interventions and to develop public health policies focusing on key populations, improving health awareness, improving early methods of diagnosis and clinical treatment, all with the aim of reducing cancer mortality.

In order to make up for the missing analysis of cancer mortality trends and assessment of the impact of cancer control activities on its mortality in Montenegro, the objectives of this study were: to calculate the mortality rates (crude, age-specific and age-standardized) in evidenced cancers in Montenegro for the period 1990–2018, as well as the application of regression models in the analysis of the cancer mortality trend in Montenegro for the period 1990–2018 and modeling the trend of cancer mortality by cancer, gender and age groups.

Methodology

The research included data on cancer deaths in the period from 1990 to 2018. The annual number of cancer deaths by gender and age groups were collected according to the codes of the International Classification of Diseases (ICD 9, ICD 10 codes) for the following cancer types: oesophagus (150, C15), stomach (151, C16), colorectal (153-154, C18-C21), liver (155, C22), pancreas (157, C25), pharynx (161, C32), lung (162, C33- C34), skin melanoma (172, C43), breast (174, C50), cervix (180, C53), ovary (183, C56), prostate (185, C61) and bladder (188, C67).

Standardized rates were calculated for the overall level, by gender and age using the world standard population. Mortality trends were estimated for each of the mentioned cancers for the overall level, by gender and age groups using three regression methods: joinpoint regression, linear regression and Poisson regression.

Results

In the period from 1990 to 2018, the following numbers of cancer deaths were recorded: 353 esophagus, 1180 stomach, 2078 colorectal, 1096 liver, 1330 pancreas, 856 larynx, 7167 lung, 281 skin melanoma, 2238 breast, 438 cervix, 418 ovary, 1184 prostate and 741 bladder.

The average number of cancer deaths per year was: 12 for esophagus cancer (men: 9.6, female: 2.6), 40.7 for stomach cancer (men: 26.6, female: 14.7), 71.7 for colorectal cancer (men: 42.1, female: 29.6), 37.8 for liver cancer (male: 22.1, female: 15.7), 45.9 for pancreatic cancer (male: 26.4, female: 19.5), 29.5 for larynx cancer (male: 24.2, female: 5.3), 247.1 for lung cancer (men: 189.1, female: 58.0), 9.7 for skin melanoma (men: 5.0, female: 4.7), 77.1 for breast cancer, 15.1 for cervical cancer, 14.4 for ovarian cancer, 40.8 for prostate cancer, 25.6 for bladder cancer (men: 19.1, female: 6.5).

The mean age-standardized mortality rate was 1.3/100,000 for esophagus cancer (male: 2.3/100,000; female: 0.5/100,000), 4.4/100,000 for stomach cancer (male: 6.4/100,000; female: 2.7/100,000), 7.2/100,000 for colorectal cancer (men: 9.5/100,000; female: 5.3/100,000), 3.8/100,000 for liver cancer (men: 5.1/100,000; female: 2.8), 4.7/100,000 for pancreatic cancer (men: 6.2/100,000; female: 3.4/100,000), 3.2/100,000 for larynx cancer (men: 5.8/100,000; female 1.1/100,000), 26.5/100,000 for lung cancer (men: 44.8/100,000; female: 1.4/100,000), 1.1/100,000 for skin melanoma (men: 1.2/100,000; female: 1.0/100,000), 16.1 for breast cancer, 3.4/100,000 for cervical cancer, 3.0/100,000 for ovarian cancer, 8.3/100,000 for prostate cancer, 2.4/100,000 for bladder cancer (men: 4.1/100,000; female: 1.1/100,000).

The most common cancers in terms of mortality in Montenegro are: lung, breast and colorectal cancer at overall level; lung, colorectal and pancreatic cancer at man; breast, lung and colorectal cancer at female.

Joinpoint regression registered a statistically significant increase in Average Annual Percentage Change of standardized mortality rates (95%confidence interval) from: colorectal cancer for the overall level [2.6% (1.9–3.2)], for men [2.6% (1.8–3.5)] and for women [2.3 % (1.3–3.3)]; pancreatic cancer for the overall level [1.7% (0.9–2.5)], for men [1.3% (0.4–2.1)] and for women [2.2% (0.9–3.5)]; larynx cancer from 1990 to 2003. for the overall level [4.2% (1.1–7.4)]; lung cancer for the overall level [1.0% (0.3–1.7)] and for women [3.1% (1.9–4.2)], as well as for the period 1990–2004 for the overall level of 4.0%, for men 2.8% and for women 7.1 %; skin melanoma for overall level [0.027 (0.008–0.046)] and male [0.052 (0.025–0.079)]; breast cancer [1.4% (0.9–2.0)], cervix cancer [2.6% (1.3–3.8)]; ovarian cancer [1.9% (0.6–3.3)]; prostate cancer [2.4% (1.4–3.4)]; bladder cancer for the overall level [2.0% (0.8–3.5)] and especially for men [2.2% (0.9–4.1)].

Conclusions

Applied regression models are useful for assessing trends in cancer mortality in Montenegro. Unfavorable trends emphasize the urgent need to improve measures of prevention, early detection and treatment of cancers. Further research is essential to identify the causes of these trends and develop effective cancer control strategies. National prevention programs should more strongly target risk factors that are already recognized as suitable for cancer development and mortality, as well as the most vulnerable groups. Such the targeted approach can improve outcomes and reverse the growth of the cancer death rate in Montenegro.

Keywords: cancers, mortality, regression, trend, Montenegro

Scientific field: Medicine.

The branch of scientific field: Medicine statistics and informatics

UDK number:

Skraćenice

AAPC -eng. Average Annual Percentage Change - Prosječna godišnja procentualna promjena

APC – eng. Annual percentage of change - Godišnja procentualna promjena

APC-eng. *Argon plasma coagulation* - Koagulacija argon plazme

BE - eng. *Barrett's esophagus* - Baretov jednjak

BMI – eng. Body Mass Index - Indeks tjelesne mase

COD - eng. *Cause of deaths* - Statistika o uzrocima smrti

CT - Kompjuterizovana tomografija

DAA - Nova generacija antivirusnih agenasa direktnog djelovanja

EAC - eng. *Esophageal Adenocarcinoma* - Adenokarcinom jednjaka

EAPC - eng. *Estimated Average Percentage Change* - Procijenjena godišnja procentualna promjena

EASL eng. *European Association for the Study of the Liver*- Evropsko društvo za liječenje bolesti jetre

EAU - eng. *European Association of Urology* - Evropska urološka asocijacija

EET - eng. *Endoscopy Eradication* - Endoskopska eradikacija

EGD - eng. *Esophagogastroduodenoscopy* - Ezofagogastroduodenoskopija

ER - eng. *Endoscopy resection*- Endoskopska resekcija

ERCP eng. *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*- Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

ESGE -eng. *European Society for Gastrointestinal Endoscopy* - Evropsko udruženje za gastrointestinalnu endoskopiju

EU - Evropska unija

EUROHELICAN - eng. *European Hereditary Helicobacter Pylori Associated Cancer Network*- Evropska mreža za nasljedni rak povezan s *Helicobacter pylori*

EUS – eng. *Endoscopy Eltrasonografy* - Endoskopski ultrazvuk

GERB-Gastroezofagealna refluksna bolest

GISTAR - eng. *Gastric Intestinal Stromal Tumor Analysis* - Analiza tumora želuca i crijeva

GLOBOCAN - Globalna statistika raka

H. pilori- *Helicobacter pilori*

HBV - Hepatitis B

HCV - Hepatitis C

HDI - *eng. Human Development Index* - Indeks ljudskog razvoja

HGD- *eng. High grade dysplasia* - Displazija visokog stepena

HIV – *eng. Human Immunodeficiency Virus* - Virus humane imunodeficijencije

HPV – *eng. Human Papillomavirus* - Humani papiloma virus

IFN – Interferon

iFOBT - *eng. Immunochemical Fecal Occult Blood Test* - Imunohemijski test na okultno krvarenje u stolici

IM - Intestinalna metaplazija

IP - Interval pouzdanosti

LBC – *eng. Liquid-based cytology* - Citološko ispitivanje bazirano na tečnosti

LGD - *eng. Low grade dysplasia* - Displazija niskog stepena

MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

mpMRI – *eng. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging* - Multiparametrijska magnetska rezonanca

MUP - Ministarstvo unutrašnjih poslova

PET-Pozitron emisiona tomografija

PPI - *eng. Proton Pumps Inhibitors* - Inhibitori protonske pumpe

PRAISE - *eng. Prostate cancer awareness and initiative for screaning in the European union*
-Svijest o raku prostate i inicijativa za skrining u Evropskoj uniji

PRECISION - *eng. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis* - studija koja istražuje i upoređuje efikasnost biopsije prostate usmjerene prema rezultatima magnetne rezonance (MRI) i standardne biopsije u dijagnostikovanju raka prostate. Grupa istraživača koja radi na ovoj studiji naziva se "PRECISION Study Group Collaborators"

PSA - *eng. Prostate-Specific Antigen* - Prostata-specifični antigen

RFA - *eng. Radiofrequent Ablation* - Radiofrekventna ablacija

SCC - *eng. Squamous Cell Carcinoma* - Karcinom skvamoznih ćelija

SPSS - *eng. Statistical Software for Social Science* - Statistički softver za društvene nauke

SVR - *eng. Stable viral response*- Stabilni virološki odgovor

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

UBT - *eng. Urea breathing test* - Urea izdisajni test

Svom voljenom suprugu, Željku Vukoviću, i voljenim kćerkama, Anđeli, Nađi i Anji, dugujem beskrajnu zahvalnost za strpljenje, podršku i razumijevanje tokom svih ovih godina. Vaša podrška je bila ključna za moj uspjeh i uvijek ću biti zahvalna na tome.

Želim da iskoristim ovu priliku da izrazim duboku zahvalnost svima koji su me podržali i pomogli na mom putu ka sticanju doktorata.

Najprije, želim da se obratim svom mentoru, prof. dr Goranu Trajkoviću, iako, nažalost, više nije među nama, Vaša posvećenost, stručnost i neizmjerena podrška ostaju trajni izvor inspiracije. Vaše ideje, savjeti i vizija ostavili su dubok trag u mom istraživanju i vodiće me i u budućim poduhvatima.

Neizmjereno hvala prof. dr Zoranu Bukumiriću na preuzimanju uloge mentora i nastavku podrške tokom mog istraživačkog rada. Vaša stručnost, strpljenje, motivacija su me nadahnuili da idem naprijed i prevaziđem izazove sa kojim sam se susrela i doprinijeli su mom akademskom napretku i razvoju.

Takođe, želim izraziti veliku zahvalnost i mom komentoru, prof. dr Draganu Lauševiću na dragocjenim sugestijama, konstruktivnim kritikama i podsticajnim riječima koje su mi pomogle da razvijem svoje istraživačke vještine i unaprijedim kvalitet svog istraživanja.

Naravno, bez podrške mojih roditelja, porodice i prijatelja, ovaj put bi bio mnogo teži. Zahvaljujem svojim roditeljima, Stameni i Mijatu Nedović, na neizmjerenoj podršci, ljubavi i razumijevanju tokom svih ovih godina. Hvala Vam što ste uvijek bili tu za mene, pružajući mi podršku i ohrabrenje u svakom trenutku.

Posebna hvala mojoj sestri, Mariji Goljević, koja je nesebično uložila svoje vrijeme i trud kako bi lektorisala moj rad i pružila dragocjene povratne informacije, kao i mom bratu, Danilu Nedoviću, na neizmjerenoj podršci.

Hvala i mojim najbližim prijateljima i članovima porodice koji su uvijek bili uz mene, podržavajući me u svakom koraku ovog putovanja. Posebno zahvaljujem svojoj dragoj prijateljici dr sci. Marini Jakšić.

Zahvaljujem i svim kolegama, profesorima, saradnicima koji su mi pružili podršku tokom ovog izazovnog putovanja.

Hvala Vam svima na Vašem neizmjernom doprinosu i podršci.

S poštovanjem, Mirjana Nedović Vuković

PREDGOVOR

Analiza trendova smrtnosti od tumora ima značajnu primjenu u epidemiologiji, kliničkoj medicini i javnom zdravstvu. Regresione tehnike se često koriste za praćenje promjena u smrtnosti tokom vremena, pružajući vrijedne uvide u dinamiku ovog problema.

Maligni tumori su drugi po redu uzrok smrtnosti u Crnoj Gori. Iako su proteklih godina sprovedene brojne aktivnosti usmjerene na kontrolu tumora, nedostaju informacije o njihovom stvarnom uticaju na stopu smrtnosti.

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

Ova analiza pruža uvid u kretanje smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori, identifikuje najugroženije grupe te pruža evaluaciju efikasnosti preventivnih mjera javnog zdravstva. Očekuje se da će rezultati urađene analize biti korisni za razvoj budućih smjernica i strategija za kontrolu malignih tumora.

Sadržaj

1	UVOD.....	1
1.1	Pojam regresija	1
1.2	Regresiono modelovanje	2
1.3	Pojam trend	2
1.4	Analiza trenda	3
1.5	Statističke metode koje se koriste u modelovanju trenda	3
1.6	Statistički paketi koji se mogu koristiti za modelovanje trenda u epidemiologiji malignih tumora	4
1.7	Posebne napomene prilikom analize epidemioloških trendova.....	4
1.8	Značaj sprovođenja analize trenda u epidemiološkom izučavanju malignih neoplazmi	6
1.9	Jednostruka linearna regresija	8
1.9.1	Dijagram raspršenosti	8
1.9.2	Karakteristike i pretpostavke linearnog regresionog modela.....	10
1.9.3	Ocjenjivanje: metod najmanjih kvadrata	11
1.9.4	Evaluacija regresionog modela	12
1.9.5	Standardna greška ocjene (standardna greška reziduala)	14
1.10	Joinpoint regresija u analizi trenda i Joinpoint program	14
1.11	Poasonova regresija	18
1.12	Maligni tumori.....	22
1.12.1	Maligni tumori jednjaka	22
1.12.2	Maligni tumor želuca	23
1.12.3	Maligni tumor debelog crijeva	25
1.12.4	Maligni tumor jetre	27
1.12.5	Maligni tumor pankreasa	29
1.12.6	Maligni tumor grkljana.....	30
1.12.7	Maligni tumor dušnika i pluća.....	31
1.12.8	Melanom kože.....	32
1.12.9	Maligni tumor dojke.....	34
1.12.10	Maligni tumor grlića (vrata) materice	35
1.12.11	Maligni tumor jajnika	37
1.12.12	Maligni tumor prostate.....	38
1.12.13	Maligni tumor mokraćne bešike	40
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	42

2.1	CILJEVI	42
2.2	HIPOTEZE.....	42
3	METODOLOGIJA	43
3.1	Statistika o uzrocima smrti u Crnoj Gori	43
3.2	Stope i standardizacija	44
3.3	Izvori podataka.....	46
3.4	Statističke metode korišćene za ocjenu trenda	46
4	REZULTATI	52
4.1	Rezultati za maligni tumor jednjaka.....	52
4.2	Rezultati za maligni tumor želuca	56
4.3	Rezultati za maligni tumor debelog crijeva.....	60
4.4	Rezultati za maligni tumor jetre.....	64
4.5	Rezultati za maligni tumor pankreasa.....	68
4.6	Rezultati za maligni tumor grkljana	72
4.7	Rezultati za maligni tumor pluća i dušnika	76
4.8	Rezultati za melanom kože	80
4.9	Rezultati za maligni tumor dojke	85
4.10	Rezultati za maligni tumor grlića materice	88
4.11	Rezultati za maligni tumor jajnika.....	91
4.12	Rezultati za maligni tumor prostate.....	94
4.13	Rezultati za maligni tumor mokraćne bešike	97
4.14	Stope smrtnosti od malignih tumora po godinama, najučestaliji tumori po smrtnosti u Crnoj Gori, poređenje sa zemljama regiona.	101
5	DISKUSIJA	105
6	ZAKLJUČCI	154
7	PRIJEDLOZI MJERA	157
8	LITERATURA	158

1 UVOD

Analiza epidemioloških podataka malignih neoplazmi (malignih tumora, kancera, raka, maligniteta) je veoma važan alat u kontroli i evaluaciji ishoda primarne i sekundarne prevencije, efektivnosti zdravstvene zaštite i uopšte svih aktivnosti nadzora nad malignim tumorima (1–3). Procjena obrazaca i epidemioloških trendova je od velike važnosti za razvoj preciznih strategija prevencije (4,5), omogućujući kreatorima javnozdravstvenih politika da donose odluke utemeljene na dokazima i učinkovitije upravljaju relevantnim troškovima (6). Analiza trendova prema polu i starosti pruža uvid u najopterećeniju populaciju te pomaže u raspodjeli resursa za poboljšanje dijagnoze i liječenja (7,8). Ovakve analize pružaju osnovu za razvoj dugoročnih akcija kontrole nad malignim tumorima (9).

1.1 Pojam regresija

Regresiona analiza je statistički metod koji se koristi za pronalaženje statističke veze između zavisne promjenljive (koju nazivamo i promjenljivom odgovora ili promjenljivom ishoda) i jedne ili više nezavisnih promjenljivih (koje nazivamo i objašnjavajućim promenljivama ili prediktorima, kovarijatama, činiocima (faktorima) rizika ili eksplanatornim varijablama). U slučaju samo jedne eksplanatorne varijable, odgovarajući model naziva se jednostavna regresija. Korišćenje više eksplanatornih varijabli dovodi do primjene višestruke regresije. Često se višestruka regresija naziva i multifaktorska ili multivarijantna regresija. Upotreba ovih pojmova može biti zbunjujuća jer se regresioni modeli koji se bave varijablama višestrukih odgovora takođe nazivaju multivarijantnim regresionim modelima (10–13).

Termin „regresija” je prvi put uveden od strane britanskog biologa Francis Galtona (1822–1911) koji je proučavao nasljeđivanje gena od roditelja. Ispitivao je vezu između visine roditelja i djece. Došao je do zaključka da su djeca visokih roditelja takođe visoka, ali ne kao njihovi roditelji, a djeca niskih roditelja su isto niska, ali su viši od svojih roditelja. Visine su se „vraćale unazad”, težile su ka prosjeku, pa je Galton ovaj metod nazvao „regresija ka prosjeku”. Ovaj naziv je ostao i za metodu – regresija. Sama riječ regresija znači vraćanje unazad. Dakle, izraz regresija donekle je pogrešan i ne opisuje glavnu osobinu metode u njezinim sadašnjim primjenama (14,15).

Savremena primjena regresionih metoda ne analizira samo takve učinke regresije, „regresije ka prosjeku”. Danas se regresione metode koriste za uopšteno opisivanje bilo kakvog odnosa između zavisne promjenljive i nezavisne ili nezavisnih promjenljivih (10–13).

1.2 Regresiono modelovanje

Regresiono modelovanje je jedna od najvažnijih statističkih tehnika i univerzalnih alata za analizu podataka u epidemiologiji. Razvijene su različite vrste regresionih modela zavisno od skale mjerenja varijable odgovora. Najvažnije metode su linearna regresija za kontinuirane ishode, logistička regresija za binarne ishode, Coxova regresija za podatke o vremenu do događaja i Poasonova regresija za učestalosti i stope (16,17). Modelovanje znači pronalaženje najboljeg modela odnosa između ispitivanih varijabli (18).

1.3 Pojam trend

Trend se može definisati na više načina. To je razvojna tendencija ispitivane pojave koja se dešava kao funkcija zavisna od vremena. U takvoj funkciji vrijeme se uzima kao nezavisna promjenljiva, veličina x , a brojna vrijednost ispitivane pojave je zavisna promjenljiva, veličina y . Svakom funkcijom predstavlja se posebna veza, u kojoj, određenoj vrijednosti nezavisne promjenljive veličine x odgovara tačno određena vrijednost zavisno promjenljive y . To znači, takođe, da trend predstavlja pojavu po kojoj svakom uzastopno posmatranom periodu (sedmici, mjesecu, kvartalnom periodu, godini itd.) odgovara određeni prirast ispitivane pojave, koji može biti pozitivan ili negativan. Ako trend pokazuje porast, odnosno povećanje, onda je prirast pozitivan, a ako trend pokazuje smanjenje, tj. opadanje, onda je prirast negativan (19). Pomoću odgovarajućih originalnih podataka vrijednosti nezavisne promjenljive x izračunavaju se za svaku godinu koja odgovara liniji trenda prosječne vrijednosti tretirane pojave koje predstavljaju ravnomjerni prirast po godinama. Pomoću linije trenda može se za svaku posmatranu godinu procijeniti prosječna vrijednost ispitivane pojave vremenske serije. To predstavlja tzv. interpolaciju analiziranih podataka, dok procjena kretanja podataka za bilo koju vrijednost nezavisne promjenljive x poslije analizirane vremenske serije predstavlja ekstrapolaciju ili predviđanje pojave u budućnosti (19).

Trend je definisan i kao opšti smjer u kojem ispitivana pojava teži da se kreće i kao opšta tendencija ili sklonost (20).

Odnosi među ispitivanim pojavama koje se javljaju i mijenjaju u nekom vremenskom periodu u statistici se zovu dinamičkim odnosima kod kojih se vrijeme tretira kao poseban činilac njihovih promjena (19).

1.4 Analiza trenda

Analiza trenda je analiza koja koristi statističke modele za procjenu i predviđanje potencijalnih trendova tokom vremena, prostora ili bilo koje nezavisne kontinuirane varijable. Takav trend može biti linearan, nelinearan ili izostati. Za linearne trendove, prosta linearna regresija je najjednostavnija i najučestalije korišćena. Za moguće nelinearne trendove, Smjernice Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku preporučuju korišćenje jednog od 4 modela, uključujući polinomsku regresiju, ortogonalne polinomske kontraste, joinpoint regresiju i ograničenu kubičnu regresiju (21).

Iako su objavljene smjernice o tome kako najbolje sprovesti analizu trenda (21), postoje mnoga neodgovorena pitanja (22).

Analiza trenda se široko koristi u epidemiologiji malignih neoplazmi, kliničkoj medicini i javnom zdravstvu (3–7, 23–28). Analiza trenda je tehnika koja identifikuje obrazac promjene ili trenda u nizu posmatranih vrijednosti (29).

Cilj analize trenda jeste da se utvrdi da li trend postoji, a ne šta je uzrok trenda. Iako vrijeme može biti povezano sa stopama ono ne uzrokuje bolest. Ako se utvrdi da trend postoji to može biti podstrek za dalja temeljnija istraživanja uzroka takvog trenda. Istraživači mogu biti u mogućnosti identifikovati vjerovatne uzroke multivarijantnom analizom, a zatim se pozabaviti tim uzrocima i mogućim promjenama politike ili procedure. Iako statistička značajnost u multivarijantnoj analizi podrazumijeva korelaciju, ona ne podrazumijeva nužno uzročno-posljedični odnos. Međutim prije nego što se uopšte krene u rješavanje uzroka, treba dati odgovarajući argument za takvu uzročno-posljedičnu vezu (17,30).

Prije nego što krenemo uopšte u analizu podataka neophodno je pretpostaviti kakvu raspodjelu imaju naši podaci. Ako pretpostavimo da podaci imaju poznatu raspodjelu (normalna, binomna ili Poasonova) u tom slučaju koristimo parametrijske statističke metode. Ako raspodjelu ne možemo da pretpostavimo onda se orijentišemo na neparametrijske metode bez pretpostavki kao što je korelacija Spearmanovog ranga ili Kendallov tau test (17).

1.5 Statističke metode koje se koriste u modelovanju trenda

Postoje razni tipovi funkcija kojima se trend može prikazati. Među njima koriste se linearne funkcije ili krivolinijske funkcije raznih oblika (parabola raznog stepena, eksponencijalna i logaritamska funkcija itd.). Koja od odabranih funkcija će biti najbolje prilagođena datim podacima najlakše se može utvrditi grafičkim prikazom podataka. Ako se proučavanjem

ispitivane pojave vremenske serije utvrdi postojanost porasta ili opadanja po zakonitosti aritmetičke progresije, onda je za prikazivanje takvih podataka potrebno primijeniti pravolinijski ili linearni trend. Ukoliko ispitivana vremenska serija pokazuje zakonitost geometrijske progresije, neki drugi oblik rasta ili opadanja onda je adekvatno primijeniti neku krivolinijsku funkciju drugog oblika: kvadratnu funkciju, kubnu funkciju, eksponencijalnu ili logaritamsku funkciju itd. (19).

Trendovi tokom vremena mogu se ispitivati različitim statističkim metodama, koje obuhvataju tabelarno i grafičko prikazivanje, kao i primjenu regresionih modela u kojima se kao zavisna varijabla uzima intenzitet ispitivane pojave, a kao nezavisna varijabla vrijeme (29).

Ako je ishodna epidemiološka varijabla kontinuirana metode koje se najučestalije koriste za modelovanje trenda u epidemiologiji jesu jednostruka (prosta) i višestruka (multivarijantna) linearna regresija (16).

1.6 Statistički paketi koji se mogu koristiti za modelovanje trenda u epidemiologiji malignih tumora

Mnogi statistički paketi se mogu koristiti za analizu epidemioloških trendova malignih neoplazmi.

Joinpoint program je besplatni, korisniku prikladan program, u kojem se sprovodi i linearna i segmentirana (joinpoint) linearna regresiona analiza veoma korisna što ista nam omogućava da izučavamo i linearne i log linearne trendove, i istovremeno otkriva tačke pregiba u vremenu, tj. da li postoji statistički značajna promjena u trendu. Međutim s ovom analizom ne možemo sprovoditi multivarijantnu analizu. Mnogo bolja za linearne modele jeste višestruka linearna regresija, a za Poasonovu raspodjelu višestruka Poasonova regresija. Obje metode se uspješno sprovode u komercijalnom statističkom paketu za društvene nauke (*eng. Statistical software for social science* ili skraćeno *SPSS*) (22).

1.7 Posebne napomene prilikom analize epidemioloških trendova

S obzirom da ćemo se u ovom radu baviti analizom epidemiološkog trenda umiranja (smrtnosti, mortaliteta) od malignih neoplazmi, važno je istaknuti dvije značajne osobine epidemioloških trendova koje utiču na odabir regresionog metoda. U analizi trenda uopšte nezavisna varijabla je vrijeme.

Kada proučavamo vezu između vremena i ishodne epidemiološke varijable (stopa bolesti ili stanja) jednostavna linearna regresija može se činiti prikladnom metodom za ovakvu analizu.

Međutim, važno je napomenuti da epidemiološka ishodna varijabla (stopa) često nije kontinuirana. Umjesto toga, to je broj ljudi s bolešću ili stanjem, a broj u posmatranom vremenskom razdoblju često je mali (0,1,2). Takvi se podaci bolje opisuju diskretnim distribucijama, poput binomne ili Poissonove, a ne normalnom distribucijom koja je preduslov za primjenu jednostavne linearne regresije.

Druga važna karakteristika epidemioloških vremenskih trendova je da se prediktorska varijabla (vrijeme) sastoji od uzastopnih vremenskih razdoblja, što nam omogućuje da pronađemo korelaciju ishoda od jednog vremenskog perioda do drugog. Ove korelacije mogu narušiti pretpostavku nezavisnosti koju pretpostavljaju regresione metode.

Podaci s kojim se susrećemo u javnom zdravstvu mogu imati uzlazni ili silazni trend. Cilj statističkih tehnika koje se koriste u analizi trenda jeste da utvrde da li trend zaista postoji (trend je očit tokom vremena ili statistički značajan) ili je prividan i posljedica slučajnih varijacija zbog malog broja pacijenata ili velike varijabilnosti stopa od jednog do drugog vremenskog razdoblja. Ishodna epidemiološka varijabla može da bude: jednostavno prebrojavanje, jednostavna proporcija ili stopa (17).

Pružaoци zdravstvenih usluga, kojima se prezentuju podaci koji pokazuju trend tokom vremena, trebalo bi da budu oprezni u donošenju zaključaka ili preduzimanju mjera prije nego što utvrde je li prividni trend posljedica slučajne varijacije. Opres je prikladan osobito kada se trend čini minimalnim, ili kada je broj oboljelih mali, ili kada postoje velike varijacije u stopama bolesti između različitih vremenskih periodima. U takvim slučajevima, oni koji su odgovorni za donošenje odluka trebalo bi da analiziraju podatke kako bi utvrdili postoji li stvarni trend. Ako postoji stvarni trend, resursi se mogu premjestiti kako bi se prilagodili trendu, na primjer, promjenom broja zaliha, osoblja, kreveta itd. (17,30).

Kada je u pitanju procjena trendova stopa smrtnosti od malignih tumora, trebalo bi obratiti pažnju na nekoliko stvari. Preciznost trenda zavisi od stepena dostupnosti podataka, od toga da li se analiza vrši na temelju podataka relativno velike populacije, koliko dug period je izabran za analizu, kao i od toga da li je dijagnostikovano dovoljno veliki broj slučajeva umrlih od malignih tumora. Analiza na manjem broju podataka daće manje precizne trendove, a onda i procjene na takvim trendovima neće biti tačne.

Razlike u starosnoj strukturi stanovništva tokom vremena treba smatrati kao demografske karakteristike koje mogu uticati na očekivani broj slučajeva umrlih od tumora. Procjena trenda obolijevanja ili smrtnosti tokom vremena treba da uzme u obzir homogenost stanovništva u

posmatranom periodu. Sirove stope različitih populacija često uzrokuju izvjesne probleme kada je u pitanju upoređivanje. Zaista, razlika može biti značajna u smislu starosne distribucije, društvenog ranga, zanimanja i tako dalje. Na primjer, ako je u populaciji procenat starijih veći, sirove stope mortaliteta će biti veće u poređenju s populacijom s visokim postotkom mlađih ljudi. Kako bi se smanjila pristrasnost takve razlike, koliko god je to moguće, jedna metoda je izračunavanje standardizovanih stopa koje koristi stanovništvo koje je blisko po izvjesnim karakteristikama kao da se radi o jednoj grupi. Stope se prilagođavaju u odnosu na starosnu i polnu strukturu stanovništva (20).

Kada se procjenjuju trendovi promjena stopa smrtnosti, dobija se obrazac promjene za cijeli posmatrani duži vremenski period. Međutim, ta široka zapažanja mogu prikriti promjene u trendovima u toku kraćeg vremenskog razdoblja. Stoga je važno da se procijeni kretanje stopa smrtnosti u različitim vremenskim segmentima odabirom odgovarajuće regresione tehnike. Najnoviji trend, poznat kao projekciona baza se može koristiti za buduće procjene broja slučajeva umrlih i stopa umiranja od malignih tumora. Preciznost predviđanja budućih trendova zasnovanih na ekstrapolaciji posljednjih utvrđenih obrazaca ispitivane pojave zavisi od faktora ili intervencija koje mogu djelovati na trend obolijevanja ili smrtnosti kao što su programi skrininga, uvođenje novih terapijskih metoda. Pretpostavke o budućim stopama ispitivane pojave, na temelju ekstrapolacija posljednjih trendova, će biti tačnije ako nema promjena u tekućim intervencijama koje bi mogle, vjerovatno, uticati na buduće stope (29).

1.8 Značaj sprovođenja analize trenda u epidemiološkom izučavanju malignih neoplazmi

Izučavanjem promjena u učestalosti stopa obolijevanja i umiranja tokom vremena, moguće je uočiti da li se zdravstveno stanje društvene zajednice poboljšalo, pogoršalo ili je ostalo nepromijenjeno. Na osnovu trendova bolesti u prošlosti i poznavanja strukture stanovništva po polu i uzrastu u nekoj društvenoj zajednici, moguće je predvidjeti kretanje bolesti u toj zajednici u budućnosti (31).

Javno zdravstvo ima dugu tradiciju praćenja trendova stopa obolijevanja i stopa umiranja. Uočeni trendovi pružaju vrijedne informacije za programe koji imaju za cilj procjenu stanja, za programe planiranja, evaluacije, za aktivnosti razvojne javnozdravstvene politike. U javnom zdravstvu, trend podataka obično se koristi za procjenu stopa velikih populacija za relativno duže vrijeme (npr. deset ili više godina), a sve se više koristi za ispitivanje trendova u manjim populacijama i na manjim geografskim područjima. Da bi se bolje razumjelo zašto statistički

pristup može biti prikladan za analize trenda, korisno je razmišljati o broju stanovnika i stopama kao uzorcima vremena i prostora. Studije analiza trendova mogu se fokusirati na jednu ili više od sljedećih tačaka:

- 1) Ukupni obrazac promjene pokazatelja tokom vremena – najvažniji cilj analiza trendova za javnozdravstveni nadzor je prvenstveno da se odredi povećanje ili smanjenje nivoa zdravstvenog stanja, usluga ili sistema indikatora i procijeni koliko brzo ili sporo je došlo do povećanja ili smanjenja;
- 2) Upoređivanje vremenskih razdoblja i utvrđivanje razlika – analiza trenda ocjenjuje nivo indikatora prije ili poslije nekog događaja kako bi se utvrdio učinak nekog programa, promjene politike ili medicinskih i drugih tehničkih dostignuća;
- 3) Upoređivanje različitih geografskih područja ili populacija – analiza trenda upoređuje nivo indikatora između dva geografska područja ili dvije populacije i omogućuje tačno proučavanje razlika definisanih pokazatelja između različitih područja ili populacija;
- 4) Izrada projekcija za budućnost – moguće je predvidjeti buduće stope, pratiti nekoliko ciljeva, ili jednostavno dati ocjenu brzine promjene pojava u budućnosti u nastojanju da se planiraju zdravstvene potrebe i druge srodne usluge i definišu odgovarajući uslovi.

Smrtnost (umiranje, mortalitet) je parametar često korišćen za proučavanje demografskih promjena. Ovaj epidemiološki indikator se često koristi za praćenje širenja određenih bolesti. Razlike u registrovanom broju umrlih za određenu bolest, zavise od nekoliko činilaca: dispozicije stanovništva (starosna struktura, imunološko stanje, itd.), terapije (preživljavanje); unaprijeđenosti dijagnostike, metoda prikupljanja podataka i tačnosti zapisivanja, kriterijuma kodiranja, faktora rizika.

Konkretno, analiza trenda smrtnosti predstavlja važan alat za monitoring i evaluaciju ishoda (npr. promjena u navikama stanovništva, opasnosti po okolinu i uopšte predstavlja koristan alat za procjenu ukupnog učinka implementacije politike u određenom periodu). Naime, smanjenje smrtnosti ostaje glavni cilj javnozdravstvene politike, a posebno aktivnosti koje se tiču promovisanja izbjegavanja faktora koji mogu dovesti do smrti (20).

Kreatori zdravstvene politike zahtijevaju informacije o budućem teretu koji donose maligni tumori kako bi se pomoglo u planiranju i određivanju prioriteta preventivnih aktivnosti, raspodjeli zdravstvenih usluga, te evaluaciji kontrole i liječenja tumora (29).

1.9 Jednostruka linearna regresija

Jednostruka, jednostavna ili prosta linearna regresija je najjednostavnija i najučestalije korišćena regresiona metoda (21).

Kod ove metode odnos između nezavisne i zavisne varijable predstavljen je linearnom regresionom jednačinom uz niz odgovarajućih pretpostavki (32).

Glavni cilj linearne regresione analize, kao statističke tehnike, je nalaženje jednačine koja dobro opisuje linearnu vezu između zavisne i nezavisne varijable, da bi se na osnovu vrijednosti nezavisne varijable, mogao što tačnije predvidjeti rezultat na zavisnoj varijabli (33). Drugi istraživački ciljevi povezani s ovom statističkom metodom su (32):

- istraživanje uzročnosti – interesuje nas da li je variranje nezavisne varijable uzrok variranja zavisne promjenljive (nije uzrok varijable);
- deskripcija naučnih zakona – omogućuje procjenu funkcionalnog odnosa između varijabli;
- predviđanje – nalaženje očekivane vrijednosti zavisne varijable na osnovu vrijednosti nezavisne varijable i obrnuto;
- poređenje zavisnih varijabiliteta – prilikom poređenja dvije regresione jednačine, potrebno je prvo izjednačiti postojeće razlike u variranju nezavisnih varijabli, a tek potom porediti zavisne varijable;
- statistička kontrola – kontroliše se neki prisutni faktor za koji pretpostavljamo da značajno utiče na varijabilitet zavisne promjenljive;
- zamjena varijabli – u situacijama kada je rezultujuća varijabla teško mjerljiva ili se pri njenom mjerenju troše znatni resursi.

1.9.1 Dijagram raspršenosti

Kao prvi korak u analizi regresione zavisnosti dvije pojave uobičajeno je da se empirijske serije parova podataka prikažu grafički. Raspored tačaka približno grupisan u vidu prave linije ukazuje da je u pitanju linearna veza. Međutim sve tačke se ne nalaze na samoj pravoj liniji jer bi se onda radilo o funkcionalnom slaganju što je u medicini izuzetno rijetko. U pitanju je stohastička (slučajna) veza kod koje pojedinačni slučajevi pokazuju odstupanje od opšte pravilnosti. Ukoliko su tačke više raspršene u odnosu na pravu liniju, utoliko je i slabija međuzavisnost između dvije pojave. Dijagramom raspršenosti grafički prikazujemo varijacije dvije pojave u cilju sagledavanja:

- da li između njih postoji kvantitativno slaganje;

- ako slaganje postoji koji je njegov oblik (linearni, krivolinijski);
- koji je smjer slaganja (pozitivan, negativan).

Kroz raspored tačaka u dijagramu raspršenosti treba povući pravu liniju koja, najčešće, po principu najmanjih kvadrata, najbolje aproksimira dati raspored tačaka. Prema kriterijumu najmanjih kvadrata zbir kvadriranih udaljenja tačaka od tako povučene prave treba da bude manji no od bilo koje druge prave. Da bismo odredili gdje treba povući pravu liniju, a s obzirom da je jednačina prave linije:

$$y = a + bx \quad 1.1$$

potrebno je odrediti (ocijeniti ih na osnovu empirijskih podataka) dva parametra:

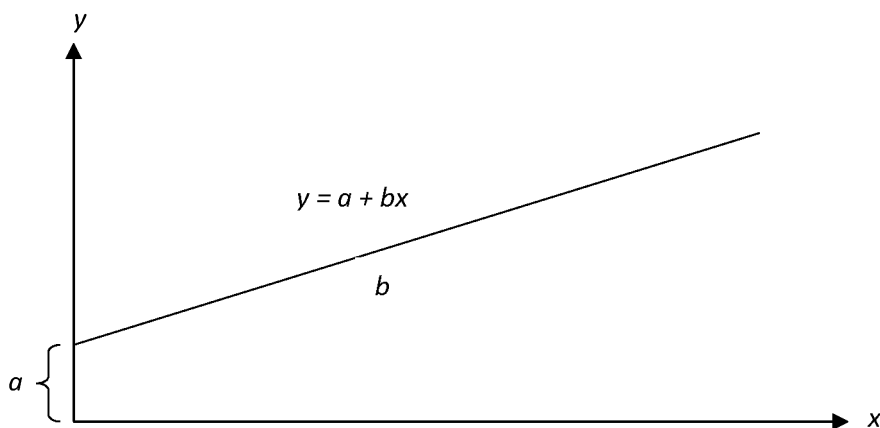
1. odsječak, a iz gornje jednačine, odsječak na y -osi, za $x = 0$:

$$a = \bar{y} - b\bar{x} \quad 1.2$$

2. nagib, b iz gornje jednačine, je koeficijent pravca ili nagib linije u odnosu na x -osu, jednak je tangensu ugla koji prava linija zaklapa s x -osom. On predstavlja prosječnu promjenu zavisne varijable za promjenu prediktorske varijable za jednu jedinicu:

$$b = \frac{SD_{xy}}{SD_x^2} \quad 1.3$$

gdje je SD_{xy} kovarijansa prediktorske i zavisne varijable, a SD_x^2 je varijansa prediktorske varijable (Slika 1.1) (34).



Slika 1.1. Linearni regresioni model s jednim faktorom (34)

1.9.2 Karakteristike i pretpostavke linearnog regresionog modela

Pretpostavke jednostavnog linearnog regresionog modela su:

- normalnost – očekuje da su subpopulacije vrijednosti zavisne promjenljive za svaku vrijednost nezavisne promjenljive normalno raspodijeljene;
- linearnost – očekuje da su aritmetičke sredine subpopulacija zavisne promjenljive sve na jednoj pravoj liniji;
- nezavisnost – odnosi se na nezavisnost zavisne varijable, njene vrijednosti dobijene za jednu vrijednost nezavisne varijable ni na koji način ne zavise od vrijednosti dobijene za neku drugu vrijednost nezavisne varijable;
- jednakost varijansi – očekuje da su varijanse subpopulacija zavisne varijable sve među sobom jednake.

Ove pretpostavke možemo sumirati sljedećom jednačinom, poznatom kao linearni regresioni model:

$$y = \alpha + \beta x + \varepsilon \quad 1.4$$

gdje je x vrijednost varijable koja je nezavisna, y je tipična vrijednost iz jedne od subpopulacija vrijednosti zavisne promjenljive, α i β su populacioni regresioni koeficijenti, ε je greška (odstupanje y od aritmetičke sredine podskupa na osnovu kojeg se ta varijabla ispituje) (32).

Linearni regresioni model sastoji se iz dva dijela: determinističkog i stohastičkog. Deterministički dio ($\alpha + \beta x$) odražava prosječan uticaj nezavisne promjenljive na zavisnu promjenljivu. Kada bi između posmatranih pojava postojala funkcionalna veza, tada bi postojao samo ovaj dio modela i sve tačke nalazile bi se na istom pravcu, odnosno tačno na regresionoj liniji skupa. Međutim, pošto je veza stohastička, javlja se i drugi, stohastički dio modela (ε), koji pokazuje odstupanje zavisne promjenljive od funkcionalnog odnosa, dakle, prost regresioni model posmatraćemo kao zbir:

$$Y = \text{Prosjeak } Y \text{ za dato } X + \text{stohastički član.} \quad 1.5$$

Postojanje stohastičkog člana (slučajna greška) objašnjavaju sljedeći faktori:

- na zavisnu promjenljivu ne djeluje samo nezavisna promjenljiva, već i veliki broj drugih faktora koji u modelu nijesu identifikovani;
- u medicinskim istraživanjima su skoro uvijek prisutni slučajni faktori svojstveni ljudskom ponašanju sa nepredvidljivim dejstvom;
- statistički podaci u uzorku sadrže greške u mjerenju.

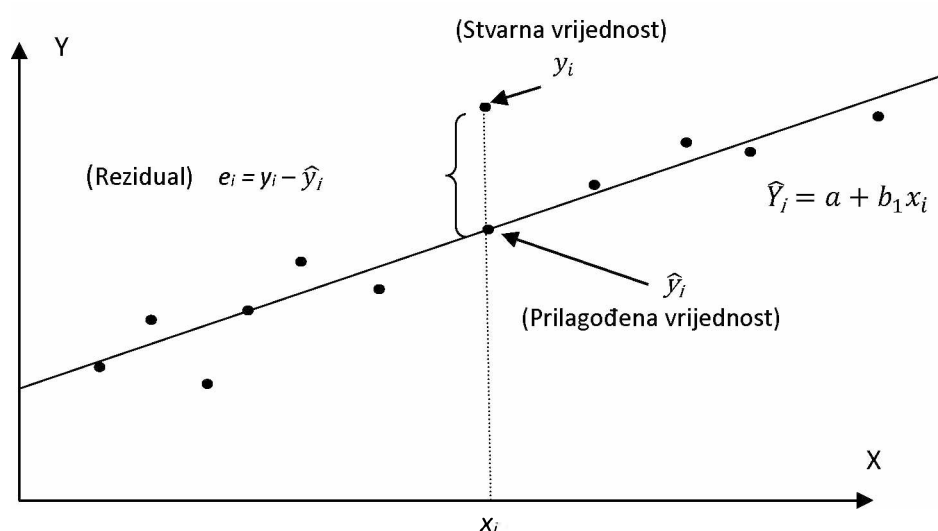
Navedeni faktori djeluju zajedno, tako da se može prihvatiti da pojedini od njih djeluju u suprotnim smjerovima i opravdano je očekivati da je stohastički član u prosjeku jednak 0 (34).

1.9.3 Ocjenjivanje: metod najmanjih kvadrata

Poslije prve etape u prosto regresionoj analizi koja se svodi na grafičko prikazivanje podataka dijagramom raspršenosti, mi se odlučujemo za tip krive koja najbolje odgovara empirijskim podacima. Tek kada nam ona ukaže na linearnu zavisnost dveju pojava prelazimo na drugu etapu ocjenjivanja nepoznatih parametara α i β . Cilj je da se na osnovu uzorka dođe do najboljih mogućih ocjena a i b i time postavi linija regresije u uzorku:

$$\hat{Y}_i = a + b_1 x_i \quad 1.6$$

gdje je \hat{Y}_i ona vrijednost Y koja se nalazi na najbolje prilagođenoj liniji regresije, pa se naziva predviđena vrijednost Y , jer, u slučaju da nam stvarne vrijednosti zavisne varijable nijesu poznate, \hat{Y}_i je vrijednost zavisne promjenljive koju bismo predvidjeli za odgovarajuću vrijednost nezavisne promjenljive x_i . Između tačaka na dijagramu raspršenosti moguće je provući beskonačno mnogo pravih linija. Nama treba prava linija koja je što je moguće bliža svim tačkama i koja istovremeno daje optimalne ocjene a i b koeficijenata. Za ovo se najčešće koristi metod najmanjih kvadrata, koji se zasniva na minimiziranju kvadrata odstupanja svih empirijskih tačaka od regresione linije (Slika 1.2).



Slika 1.2. Stvarne vrijednosti, prilagođene vrijednosti i reziduali (34)

Zbog stohastičkog karaktera veze, empirijske tačke pokazuju odstupanje od prave. Vertikalno odstupanje između stvarne vrijednosti y_i i prilagođene vrijednosti \hat{y}_i nazivamo rezidualnom i označavamo sa e_i :

$$e_i = y_i - \hat{y}_i = y_i - (a + b_1 x_i) \quad 1.7$$

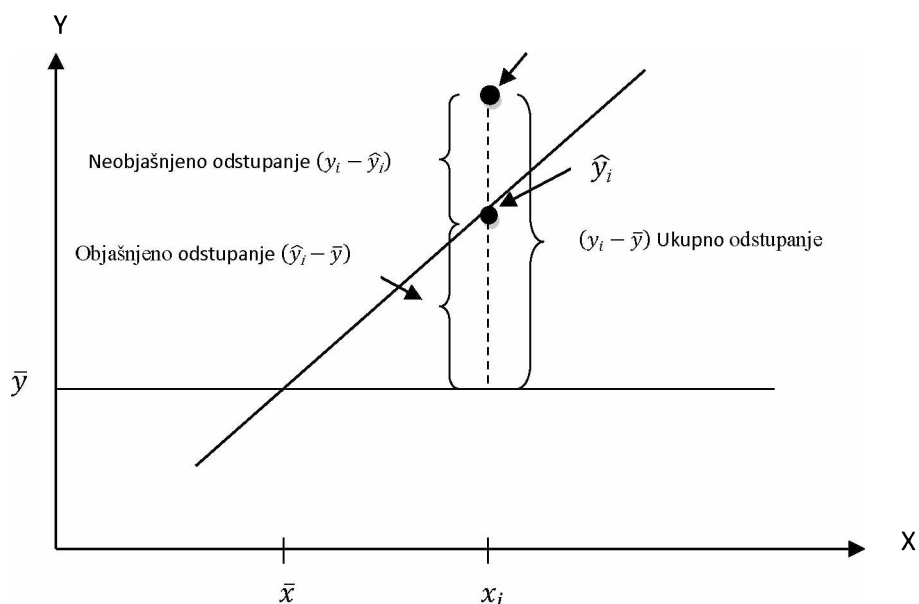
S grafika na Slici 1.2 se vidi da će rezidual biti pozitivan ako se empirijska tačka nalazi iznad ocijenjene linije, negativan ako je ispod, a biće jednak nuli ako se stvarna vrijednost poklapa s predviđenom. Na osnovu navedenog zaključujemo da rezidual, u stvari, predstavlja ocjenu odgovarajućeg stohastičkog člana. Kriterijum prilagođenosti ne može biti minimiziranje sume reziduala jer je ona jednaka nuli, pošto se u zbiru pozitivni i negativni reziduali potiru. Ideja najmanjih kvadrata jeste da se od svih mogućih pravih linija odabere ona koja ima najmanju sumu kvadrata vertikalnih odstupanja (reziduala) (34).

1.9.4 Evaluacija regresionog modela

Jednom izračunata linearna regresiona jednačina mora biti evaluirana da bi se odredilo da li adekvatno opisuje odnos između dvije varijable i da li se efektivno može koristiti u ocjenjivanju i/ili predviđanju. Evaluacija počiva na ispitivanju (32):

- koeficijenta determinacije i
- nagiba regresione jednačine.

Koeficijent determinacije procjenjuje jačinu regresione jednačine. Ona pokazuje koliko je učešće objašnjenog varijabiliteta u ukupnom varijabilitetu. Ukupni varijabilitet predstavlja odstupanje pojedine vrijednosti zavisne promjenljive od aritmetičke sredine serije zavisno promjenljive. Jedan dio tog odstupanja nije objašnjen nezavisnom promjenljivom i to nazivamo rezidualom, to smatramo neobjašnjenim odstupanjem. Nasuprot tome, dio odstupanja je objašnjen regresionom vezom između x i y i naziva se objašnjenim odstupanjem (Slika 1.3) (34).



$$\sum (y_i - \bar{y})^2 = \sum (\hat{y}_i - \bar{y})^2 + \sum (y_i - \hat{y}_i)^2$$

Ukupna suma kvadrata (Ukupan varijabilitet)	Objašnjena suma kvadrata (Objašnjen varijabilitet)	Neobjašnjena suma kvadrata (Neobjašnjen varijabilitet)
--	---	---

Slika 1.3. Ukupno, objašnjeno i neobjašnjeno odstupanje zavisne promjenljive y (34)

Koeficijent determinacije predstavlja relativnu mjeru reprezentativnosti regresione linije, pokazuje koliko su varijacije promjenljive y objašnjene promjenljivom x. Njegova vrijednost varira od 0 do 1. Kada iznosi 1, sve empirijske vrijednosti nalaze se na liniji regresije. Objašnjen varijabilitet jednak je ukupnom. Tada su varijacije zavisne promjenljive u potpunosti objašnjene regresionom linijom i ne postoji uticaj drugih faktora. Približavanjem vrijednosti koeficijenta determinacije (r^2) nuli, sve je manji udio objašnjenog varijabiliteta i regresiona linija sve slabije reprezentuje podatke (34):

$$r^2 = \frac{\sum(\hat{Y} - \bar{Y})^2}{\sum(Y_i - \bar{Y})^2} \quad 1.8$$

Nagib regresione jednačine trebalo bi da je značajno različit od nule ($H_0: \beta = 0$). Ispitivanje ove hipoteze može biti realizovano primjenom analize varijanse i F-statistike ili primjenom t-

statistike. Ukoliko je nagib jednak nuli, teorijski rezultati ukazuju da su takvi modeli nelinearnog tipa ili su linearni, ali bez značaja za predviđanje ili ocjenjivanje (32).

1.9.5 Standardna greška ocjene (standardna greška reziduala)

Standardna greška ocjene je apsolutna mjera varijacije empirijskih podataka od regresione linije uzorka. Što su empirijske tačke više raspršene, standardna greška je veća, pa manje pouzdanja možemo imati u predviđanja zasnovana na takvoj liniji regresije. Iskazuje se istim mjernim jedinicama kao i zavisna promjenljiva i zavisi od njenog nivoa. Na njenu veličinu utiče veličina uzorka (34).

Izračunava se prema sljedećem obrascu:

$$SE_{YX} = \sqrt{SD_{REZ}^2} \quad 1.9$$

Konačno, regresiona jednačina se može napisati u obliku (32):

$$\hat{Y} = a + bX \pm SE_{YX} \quad 1.10$$

1.10 Joinpoint regresija u analizi trenda i Joinpoint program

Metoda proste linearne regresije, kao najčešća i jednostavna metoda koja se koristi za analizu trendova tokom vremena, korisna je za opisivanje cjelokupnih promjena tokom vremena, ali ona ne prikazuju promjene u trendu tokom vremena. Za neke tipove tumora, mijenjanje izloženosti faktorima rizika i/ili uvođenje novih skrining programa ili drugih intervencija mogu uticati na trend stopa. Nagle promjene u strukturi stanovništva, kao i novi obrasci migracija, takođe mogu dovesti do promjena u trendovima u stvarnom broju kancera.

Dakle, u modeliranju trendova tokom vremena, važno je biti u mogućnosti otkriti kada se događa statistički značajna promjena u trendu. Joinpoint regresiona analiza se široko primjenjuje za otkrivanje ovih promjena – tačaka pregiba (*eng. joinpoints*) i za utvrđivanje kretanja pojave između tačaka pregiba (29).

Tačka pregiba je tačka koja povezuje dvije različite linije i predstavlja vremensku tačku u kojoj je došlo do promjene u trendu (20,29).

Joinpoint regresiona analiza je jednostavniji, ali kompletniji način analize vremenskih trendova i njihove promjene (35).

Joinpoint regresioni model za opažanja: $(x_1, y_1), \dots, (x_N, m)$, gdje je $x_1 < \dots < x_N$ predstavlja vremensku promjenljivu – nezavisna promjenljiva, npr. kalendarska godina i $y_i, i = 1, 2, \dots, N$

je ishodna varijabla – zavisna varijabla, npr. godišnja starosno-standardizovana stopa ili učestalost, može se napisati kao:

$$E(y_i|x_i) = \beta_0 + \beta_1 X_i + \gamma_1 (X_i - \tau_1)^+ + \dots + \gamma_n (X_i - \tau_n)^+ \quad 1.11$$

gdje $\beta_0, \beta_1, \gamma_1, \dots, \gamma_n$ su regresioni koeficijenti i $\tau_k, k = 1, 2, \dots, n, n < N$, je k -ti nepoznata tačka pregiba u kojem $(X_i - \tau_k)^+ = (X_i - \tau_k)$ ako je $(X_i - \tau_k) > 0$; $= 0$. Inače, ovaj model pretpostavlja linearni trend između tačaka pregiba i kontinuitet u tačkama pregiba (29).

Joinpoint regresioni metod je takođe poznat i kao regresija po djelovima, tj. segmentirana regresija (35), isprekidana linija regresije ili višefazna regresija s ograničenim kontinuitetom.

Joinpoint regresioni metod ima iste pretpostavke za primjenu kao i linearna regresija: homogenost varijansi, nezavisnost jedinica posmatranja i normalnost distribucije greške. Pretpostavke homogenost varijansi i nezavisnost obično nijesu ispunjene za seriju podataka gdje nam je nezavisna varijabla vrijeme, tako da se pretpostavlja da varijansa nije stalna (*eng. heteroscedastic*), pa se primjenjuje ponderisana metoda najmanjih kvadrata za zaključivanje i za dobijanje jednačine segmentirane linearne regresije.

Ukoliko je godina ili godine u kojim se javljaju promjene (tačke pregiba) poznata, onda se tehnike linearne regresije mogu upotrijebiti za procjenu regresionih parametara. Međutim, u većini slučajeva tačne godine za tačke pregiba su neuočljive. Izazov u analizi trendova raka je utvrditi gdje se nalaze tačke pregiba (ukoliko postoje), zatim, odrediti optimalan broj tačaka pregiba za najprikladniji model (29).

Tačka pregiba se pojavljuje u finalnom modelu samo ako model koristi dva linearna segmenta s različitim nagibom značajno unaprijeđenim u odnosu na jednostavniji model koji uključuje samo linearni segment.

Vremenska promjena se izražava terminom procijenjena godišnja procentualna promjena (*eng. Estimated Annual Percentage Change – EAPC*), a izračunava se stepenovanjem osnove e koeficijentima regresije za svaku linearnu aproksimaciju koja je ostala u finalnom modelu. Takođe se prikazuje i značajnost vremenskog trenda (20).

Dakle, da bismo u ovom tipu regresije odredili smjer i intenzitet trenda, koristimo regresijski model koji pretpostavlja linearnost trenda (logaritam stope). Pretpostavka linearnosti ne može uvijek biti ispunjena. Međutim, svaki trend može biti smatran linearnim u dovoljno kratkom vremenskom razdoblju. Konačni model, koji predstavlja najbolji model za posmatrane podatke, temelji se na linearnim segmentima spojenim tačkama pregiba (36).

Log-linearni model joinpoint regresije može se opisati sljedećom jednačinom:

$$\ln(T_{stand}) = \beta_0 + \beta_1 x_i + \delta_1 (x_i - 1)^+ + \delta_2 (x_i - 2)^+ + \varepsilon_i^{(k)} \quad 1.12$$

U jednačini, $Exp\beta_0$ predstavlja procjenu zasnovanu na modelu standardizovanih stopa, gdje ε odgovara slučajnom varijabilitetu u mjerenju. Prava linija, s prekidom β_0 i nagibom β_1 , označava model bez tačaka pregiba. δ_1 predstavlja promjenu u nagibu za drugi ili treći segment, ako postoji bilo kakva tačka pregiba. Oni su nula za godine prije tačaka pregiba ($a \leq 0$). Maksimalni broj segmenata za svaki trend je ograničen maksimalnim brojem tačaka pregiba navedenih na početku analize (k). Za $k = 2$ tačaka pregiba, trend se može opisati maksimalno s $(k+1) = 3$ segmenta različitih nagiba.

Kada je model definisan, moguće je izmjeriti procijenjene godišnje postotne promjene stope za svaku liniju trenda, prema formuli:

$$EAPC = 100 \times (e^{\beta} - 1) \quad 1.13$$

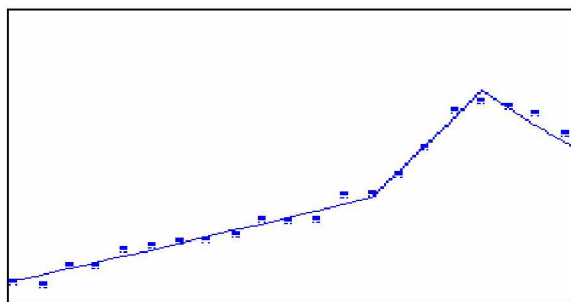
95% interval pouzdanosti, tj. interval povjerenja (95% IP) izračunava se na sljedeći način:

$$IP \text{ donji} = 100 \times (e^{\beta - (\tau(n-p; 0.025) * ES)} - 1) \quad 1.14$$

$$IP \text{ gornji} = 100 \times (e^{\beta + (\tau(n-p; 0.025) * ES)} - 1) \quad 1.15$$

gdje ES je standardna greška β i τ je kvantil studentove distribucije s $(n - p)$ stepena slobode, uz $p = 2k + 2$ (20).

Jedan od programa u kojima se može dobiti linija segmentirane regresije jeste Joinpoint program. Joinpoint program je Windows-baziran statistički programski paket koji analizira segmentirane regresione modele. Softver omogućuje korisniku da utvrdi da li je očigledna promjena trenda statistički značajna. Joinpoint program uklapa podatke izabranog trenda (npr. stope raka) u najjednostavniji model segmentirane regresije. Rezultirajući grafik je kao na Slici 1.4, gdje je nekoliko različitih linija spojeno zajedno u tačkama pregiba.



Slika 1.4. Primjer rezultujućeg grafikla joinpoint regresije iz Joinpoint programa

Joinpoint program omogućuje korisniku da vidi jedan grafik za svaki model segmentirane regresije, od modela s minimalnim brojem tačaka pregiba do modela s maksimalnim brojem tačaka pregiba. Preporuke za maksimalan broj tačaka pregiba u odnosu na broj opserviranih tačaka su predstavljene u Tabeli 1.1 (37).

Tabela 1.1. Maksimalan broj tačaka pregiba u odnosu na broj opserviranih tačaka

Broj opserviranih vremenski tačaka	Zadan maksimalan broj tačaka pregiba
0–6	0
7–11	1
12–16	2
17–21	3
22–26	4
27+	5

Drugo što treba uzeti u obzir su:

- Broj opažanja između tačaka pregiba. Da bi se spriječilo da tačke pregiba budu previše blizu jedna drugoj treba definisati minimalni broj opservacija između tačaka pregiba. Ta vrijednost može biti postavljena kao najmanje dvije opservacije između dvije tačke pregiba, a podrazumijevan je broj četiri;
- Broj opažanja u odnosu na posljednje segmente. Ako se analiza trenda koristi za projekcije, predloženi minimalni broj ovdje je 6. Ova vrijednost mora biti najmanje dva, a podrazumijevan je broj tri.

Postoje dvije metode za pronalaženje mjesta tačaka pregiba: Grid-traži i Hudson metoda. Grid-traži metoda testira diskretni broj mjesta. Hudson metoda radi kontinuirano testiranje između posmatranih vrijednosti kako bi pronašla najbolji model koji dozvoljava da se tačke pregiba pojave bilo gdje između opservacija. Grid-traži metoda stvara „mrežu” svih mogućih lokacija za tačke pregiba određene podešavanjima. Hudson metod je metod koji radi kontinuirano testiranje između posmatranih x vrijednosti kako bi se pronašao najbolji model (29,37).

Glavne dvije metode koje se koriste za testiranje kako bi se dobio najpodesniji model su testiranje hipoteza ili informativni kriterijum (29). Joinpoint bira optimalan model koristeći tri

različita načina: testovi permutacije, Bajesov informativni kriterijum, modifikovani Bajesov informativni kriterijum (29, 36, 37).

1.11 Poasonova regresija

Poasonova regresija pripada grupi uopštenih linearnih modela, koji su uvedeni od strane Neldera i Vederburna radi ujedinjenja različitih statističkih modela, uključujući linearnu, logističku i Poasonovu regresiju. Oni predstavljaju fleksibilnu generalizaciju klasične linearne regresije, dozvoljavajući obilježjima da imaju standardne greške koje nijesu normalno raspodijeljene. Uopšteni linearni modeli, dakle, proširuju koncept linearne regresije dozvoljavajući linearnom modelu da sadrži obilježja koja imaju raspodjelu različitu od normalne. Uopšteni linearni modeli su ograničeni na članove jedne specijalne familije raspodjela, eksponencijalne familije, koja ima pogodne statističke osobine. Eksponencijalna familija raspodjela sadrži specijalne slučajeve kao što su normalna, binomna, Poasonova, gama i inverzna Gausova raspodjela. Poasonova raspodjela je pogodna za modeliranje prebrojivih podataka, pri čemu se s povećanjem broja događaja, približava normalnoj. Poasonova regresija je oblik uopštenih linearnih modela, gde slučajnu promenljivu modeliramo pretpostavljajući da ima Poasonovu raspodjelu.

Statističko modeliranje Poasonovom regresijom obuhvata nekoliko koraka:

1. Postavljanje modela – model se određuje iz dva dijela: jednačinom koja povezuje obilježje i nezavisne promjenljive i raspodjelom vjerovatnoće obilježja. Modeliramo logaritam srednje vrijednosti koristeći linearni model, što znači da koristimo uopšteni linearni model s log vezom.
2. Ocjenjivanje parametara modela metodom maksimalne vjerodostojnosti i algoritmom iterativnih težinskih najmanjih kvadrata: Ovaj oblik je analogan normalnim jednačinama za linearne modele dobijene težinskim najmanjim kvadratima, pri čemu se ocjene računaju iterativno.
3. Provjera adekvatnosti modela i zaključak – računanje intervala povjerenja i testiranje hipoteza o parametrima modela, kao i interpretacija rezultata. Dva osnovna alata statističkog zaključivanja su intervali povjerenja i testiranje hipoteza. Intervali povjerenja se sve više koriste od testiranja hipoteza, jer širina intervala povjerenja daje i mjeru preciznosti s kojom će zaključak biti donesen. Testiranje hipoteza se izvodi tako što se poredi koliko dobro dva povezana modela predstavljaju podatke. Za uopštene linearne modele, dva modela bi trebalo da imaju istu raspodjelu vjerovatnoća i istu funkciju veze,

ali linearni prediktor jednog modela treba da sadrži više parametara od drugog modela. Jednostavniji model, koji odgovara nultoj hipotezi, mora biti specijalan slučaj drugog, opštijeg modela. Ukoliko jednostavniji model fituje podatke, tj. koliko se model slaže sa podacima, podjednako kao i opštiji model, tada ćemo koristiti, naravno, jednostavniji model i hipoteza se ne odbacuje. Ako opštiji model fituje podatke značajnije bolje, tada odbacujemo hipotezu u korist alternativne hipoteze, koja odgovara opštijem modelu. Da bismo uporedili dva modela, postavljamo statistike koje opisuju koliko dobro model fituje podatke, tj. koliko se model slaže s podacima. Takve statistike mogu biti bazirane na maksimalnoj vrijednosti funkcije vjerodostojnosti, maksimalnoj vrijednosti logaritma funkcije vjerodostojnosti, kriterijumu minimalne vrijednosti sume kvadrata ili razlici statistika za odstupanje reziduala.

Poasonova raspodjela podrazumijeva slučajne promjenljive s nenegativnim cjelobrojnim vrijednostima, kao što su, na primjer, prebrojivi podaci. Zavisna promjenljiva predstavlja broj događaja u određenom vremenskom intervalu. Kod linearnih modela procjene srednjih vrijednosti mogu da budu negativne, međutim kada posmatramo prebrojive podatke, sredine moraju biti nenegativne. Prebrojivi podaci mogu uzimati samo (nenegativne) cjelobrojne vrijednosti, što ih čini nekonzistentnim s Gausovim greškama. Dalje, prebrojivi podaci često ispoljavaju heteroskedastičnost, gde veća disperzija prati veću srednju vrijednost. Najjednostavniji uopšteni linearni model za podatke dobijene prebrojavanjem podrazumijeva Poasonovu raspodjelu komponente slučajnosti. Kao i podaci dobijeni prebrojavanjem, Poasonove slučajne promjenljive uzimaju nenegativne cjelobrojne vrijednosti.

Kod jednostavnog linearnog modela procjene srednjih vrijednosti mogu biti negativne, međutim kod rijetkih događaja vrijednosti ne mogu biti negativne.

Jednostavno rješenje ovog problema jeste da umjesto toga modeliramo logaritam srednje vrijednosti koristeći linearni model. Dakle, možemo računati logaritam i pretpostaviti da se transformisana srednja vrijednost ponaša po linearnom modelu. To znači da ćemo koristiti uopšteni linearni model s log vezom.

Nezavisne promjenljive u Poasonovim regresionim modelima mogu biti:

1. sve kategoričke – za modeliranje prebrojivih podataka koristimo tabele kontigencije i ovi modeli se konvencijom zovu log-linearni modeli;
2. numeričke ili kombinacija numeričkih i kategoričkih promjenljivih – ove modele nazivamo Poasonovim regresijama (38).

Poasonova regresija je posebno važna u opisivanju slučajnog događaja u vremenu ili prostoru. Slučajna raspodjela objekata u prostoru je ona u kojoj svaki dio prostora ima istu vjerovatnoću prisustva objekta. Slučajna raspodjela događaja u vremenu je ona u kojoj svaki vremenski period ima istu šansu za realizaciju događaja. Poasonova raspodjela se uglavnom koristi za opisivanje rijetkih događaja. Ona izračunava vjerovatnoće da će se ishod od interesa pojaviti određeni broj puta, kada je broj eksperimenata velik, a vjerovatnoća pojavljivanja bilo kakvog ishoda, mala. Zbog toga se Poasonova raspodjela interpretira kao raspodjela slučajne promjenljive koja može primiti, tj. uzeti, mnogo različitih vrijedosti ali s malim vjerovatnoćama, tj. π je malo ($\pi = \lambda/m$). To je i razlog zbog kojeg se ona često naziva i zakonom malih brojeva. Preciznije Poasonova raspodjela (SD Poisson, 1781 – 1840) je diskretna raspodjela koja slijedi proces sljedećeg tipa:

- a) pojavljivanja događaja su nezavisna, tj. pojavljivanje jednog događaja u intervalu prostora ili vremena nema nikakvog uticaja na vjerovatnoću pojavljivanja tog istog događaja u istom ili nekom drugom intervalu;
- b) teoretski je moguć beskonačan broj pojavljivanja događaja u jednom intervalu;
- c) vjerovatnoća pojedinačnog pojavljivanja događaja u datom intervalu je proporcionalna dužini intervala;
- d) matematičko očekivanje jednako je varijansi $E(X) = \sigma^2 = \lambda$.

Ako je x broj pojavljivanja slučajnog događaja u datom intervalu vremena ili prostora, vjerovatnoća njegovog pojavljivanja određuje se prema funkciji Poasonove vjerovatnoće oblika: $p(x) = P(X = x) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!}$, $x = 0, 1, 2, \dots$ 1.17

pri čemu je λ parametar distribucije (to je ujedno i prosječan broj pojavljivanja slučajnog događaja u jedinici prostora ili vremena i varijansa), dok konstanta e iznosi 2.7183. Pored korišćenja funkcije vjerovatnoća ove raspodjele, vjerovatnoće možemo čitati i iz Tablica.

Osobine Poasonove vjerovatnoće su sljedeće:

- a) Parcijalne vjerovatnoće su nenegativni brojevi, tj., $p(x) \geq 0$ za $\forall x$;
- b) Suma svih vjerovatnoća jednaka je jedinici, tj., $\sum_{x=0}^{\infty} P = 1$.

Mjera asimetrije ove raspodjele je $\alpha_3 = \frac{1}{\sqrt{\lambda}}$ (39).

Iako Poasonova slučajna promjenljiva obezbjeđuje slučajnost u strukturi prilikom modeliranja prebrojivih podataka, ona nije dovoljno fleksibilna da izdrži sve probleme ovakve regresije. Poasonova slučajna promjenljiva je ograničena u smislu da je njena disperzija jednaka srednjoj

vrijednosti. Zato se uvode razna uopštenja Poasonove regresije koja mogu biti vrlo korisna za neke skupove podataka, jer pomoću njih, na primjer, objašnjavamo veću disperziju nego što je očekivana (preraspršenost) i više ili manje registrovanih vrijednosti prebrojivih podataka (često više ili manje nula nego što je očekivano).

Prisustvo preraspršenosti se ne smije ignorisati, jer čak i ako je forma fitovanog Poasonovog modela tačna, ne uračunavanje preraspršenosti dovodi do ocjena disperzija procijenjenih koeficijenata koje su previše male, čime nastaju previše uski intervali povjerenja i suviše male p -vrednosti. Tako nas, u situaciji preraspršenosti, Poasonov model može navesti da vjerujemo da su nezavisne varijable statistički značajni prediktori, kada u stvari nijesu.

Kako je preraspršenost prebrojivih podataka vrlo čest slučaj, postoji nekoliko modela koji su razvijeni za takve podatke. Negativna binomna regresija i Kvazi-Poasonova regresija su najčešće korišćene.

Kvazi-Poasonov i negativni binomni model imaju isti broj parametara i oba mogu da se koriste za rješavanje problema preraspršenosti prebrojivih podataka. U velikom broju slučajeva, oba metoda će dati slične rezultate, međutim postoje bitne razlike između ova dva modela. Disperzija kod kvazi-Poasonovog modela je linearna funkcija srednje vrijednosti, dok je kod negativnog binomnog modela disperzija kvadratna funkcija sredine. Ova razlika u obliku disperzije utiče na težinske koeficijente u algoritmu iterativnih težinskih najmanjih kvadrata prilikom fitovanja modela prema podacima. Kako je disperzija funkcija srednje vrednosti, veliki i mali prebrojivi podaci će imati drugačije težinske koeficijente kod kvazi-Poasonove i negativne binomne regresije.

U slučaju kada je disperzija prebrojivih podataka veća nego što je modelirana s Poasonovim modelom, jedan od načina da se prevaziđe ograničenje da je srednja vrijednost jednaka disperziji jeste da uvedemo parametar disperzije, koji će dozvoljavati prekoračenje disperzije u ovom smislu. Prilagođavanje Poasonovog regresionog modela pomoću parametra disperzije koji je linearno zavisao od funkcije sredine, naziva se kvazi-vjerodostojan metod (ili kvazi-Poasonov metod).

Kvazi-vjerodostojna funkcija ima slične osobine kao i funkcija vjerodostojnosti, osim što kvazi-vjerodostojna funkcija zapravo ne uzima u obzir ni jednu raspodjelu vjerovatnoća. Umjesto da uključuje raspodjelu vjerovatnoća podataka, ovaj metod definiše samo odnos između funkcije srednje vrijednosti i disperzije. Dakle, disperzija je u stvari prikazana kao funkcija srednje vrednosti.

Kao posljedicu uvođenja parametra disperzije za preraspršene podatke dobićemo ocjene standardnih grešaka, koje su sve pomnožene s $\sqrt{\text{disperzije}}$ u odnosu na Poasonov regresioni model. Prema tome, ukoliko zanemarimo prekoračenje disperzije, možemo doći do pogrešnih zaključaka (38).

Negativna binomna regresija dodaje pomoćni parametar koji dozvoljava preraspršenost (ali ne i premalu raspršenost) i ovaj parametar je u direktnoj vezi s veličinom disperzije. Kada podaci nijesu previše preraspršeni pomoćni parametar je jednak nuli. Poasonova regresija se može smatrati negativnom binomnom regresijom kada je pomoćni parametar jednak nuli. Veće vrijednosti pomoćnog parametra ukazuju na preraspršenost. U praksi se vrijednosti kreću 0–4. Ocjena parametara se vrši metodom maksimalne vjerodostojnosti. SPSS program nam pruža mogućnost da testiramo nultu hipotezu da je pomoćni parametar jednak nuli. Odbacivanje ove hipoteze ukazuje na prekomjernu raspršenost i negativna binomna regresija može biti korisna u rješavanju većine ovakvih situacija (40).

1.12 Maligni tumori

1.12.1 Maligni tumori jednjaka

Maligni tumor jednjaka je šesti vodeći uzrok smrti u svijetu, s 544,076 umrlih u 2020. godini, od čega 374,313 muškaraca i 169,763 žena. To čini 1 od svakih 18 smrtnih slučajeva povezanih s malignim tumorima. Oko 70% slučajeva javlja se kod muškaraca, a stopa mortaliteta je 2–3 puta veća kod muškaraca nego kod žena. Stope smrtnosti su veće u razvijenim zemljama za muškarce, a uporedive za žene (41–43).

U 2019. godini stopa umiranja za muškarce iznosila je 9.7, a za žene 3.0 (3,44). Maligni tumor jednjaka je pokazao opadajući trend u mortalitetu na globalnom nivou od 1990. do 2019. godine, iako teret bolesti uveliko varira u zavisnosti od regiona i zemlje (3,43,44). Maligni tumor jednjaka je tumor koji najviše geografski varira (3). Dva glavna histološka podtipa malignog tumora jednjaka su adenokarcinom (*eng. Esophageal Adenocarcinoma – EAC*) i karcinom skvamoznih ćelija (*eng. Squamous Cell Carcinoma – SCC*), a faktori rizika se razlikuju u zavisnosti od tipa (45).

Maligni tumor jednjaka je složena i multifaktorska bolest s različitim tipovima karcinoma koji imaju različite faktore rizika (44,46,47). Na primjer, SCC je učestaliji kod muškaraca, osoba s porodičnom historijom bolesti, pušača, konzumenata alkohola i onih sa specifičnim prehrambenim navikama (46). Pored toga, nizak socioekonomski status, izloženost

nitrozaminima i konzumacija veoma toplih napitaka mogu povećati rizik od razvoja *SCC* jednjaka (47). Nedostaci vitamina C, vitamina E i folata takođe mogu povećati rizik od *SCC* (48). Pušenje i konzumacija alkohola su dva najznačajnija faktora rizika, koji čine preko 70% svih slučajeva *SCC* u regionima s visokim prihodima (49). Suprotno navedenom, *EAC* je bliže povezan s gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB), gojaznošću i visokim holesterolom u krvi (44). Na primjer, u Kini, pijenje toplog čaja, prekomjerna konzumacija alkohola i pušenje su glavni uzroci visokog obolijevanja od raka jednjaka (50). Primijećeno je da afričke zemlje, posebno Zapadna Subsaharska Afrika, imaju veći teret raka jednjaka zbog toga što njihova ishrana sadrži malo gvožđa, magnezijuma, cinka i selen (51,52). Gojaznost i GERB su dva glavna faktora rizika za *EAC*, zajedno s Baretovim jednjakom (*eng. Barrett's esophagus – BE*), koji je dobro poznato premaligno stanje (47,53–56). Pacijenti sa *BE* imaju rizik od razvoja *EAC* koji je 30–40 puta veći nego u opštoj populaciji. Skoro 86% pacijenata s *EAC* ima istoriju *BE* (57).

Na sreću, napredak u dijagnostičkoj tehnologiji i liječenju vjerovatno je doprinio smanjenju stopa mortaliteta u mnogim zemljama (45).

Crna Gora poštuje najnovije preporuke za liječenje GERB-a (58,59). Smjernice Evropskog udruženja za endoskopsku gastroenterologiju (*eng. European Society for Gastrointestinal Endoscopy – ESGE*) iz 2023. koriste se za dijagnozu displazije i praćenje *BE*, a prema njima *BE* ili *EAC* skrining se ne sprovodi u Crnoj Gori, zbog niskog nivoa rizika u opštoj populaciji (58).

Stručnjaci sugerišu da će skrining igrati ključnu ulogu u prevenciji malignog tumora jednjaka i smanjenju smrtnosti u budućnosti (48,60,61). Trenutno ne postoje utvrđene smjernice za skrining na *SCC* jednjaka (48,61). Međutim, smjernice za *EAC* su uspostavljene, ali im još uvijek nedostaju konkretni dokazi u vidu randomizovanih kontrolisanih ispitivanja koja upoređuju sprovođenje i nesprovođenje skrininga (48,62).

1.12.2 Maligni tumor želuca

Maligni tumor želuca je bio najčešći maligni tumor u svijetu i vodeći uzrok smrti muškaraca širom svijeta do sredine 1990-ih, kada su ga pretekli maligni tumor pluća i maligni tumor debelog crijeva (63). Ipak, rak želuca ostaje značajan globalni zdravstveni problem u mnogim zemljama (43,63). Prema Globalnoj statistici raka (*GLOBOCAN*), procijenjeno je da je maligni

tumor želuca prouzrokovao 769,000 smrtnih slučajeva u 2020. godini, što je ekvivalentno 1 od svakih 13 smrti od tumora širom svijeta (43).

Maligni tumor želuca je još uvijek značajan uzrok smrti u mnogim djelovima svijeta, posebno kod muškaraca u nekoliko zemalja južne i centralne Azije, kao što su Iran, Avganistan, Turkmenistan i Kirgistan (43). Prema nedavnim procjenama za Evropu, visoke stope malignog tumora želuca primijećene su u regionima centralne i istočne Evrope, uključujući Bjelorusiju, Ukrajinu, Rusku Federaciju i baltičke države u sjevernoj Evropi, uključujući Letoniju (64). Epidemiološka istraživanja pokazuju značajne geografske varijacije u smrtnosti od malignog tumora želuca širom svijeta. Teret ove vrste malignog tumora raste s godinama kod oba pola (65). Stope širom svijeta su dvostruko veće kod muškaraca nego kod žena (43). Ukupan broj umrlih u svijetu od malignog tumora želuca raste i skoro je 20% veći od broja iz 1990. godine (65).

Hronična infekcija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je značajan faktor rizika i povećava vjerovatnoću razvoja tumora želuca u roku od deset godina od infekcije za oko šest puta (66). Utvrđeni faktori rizika za malignitet želuca, osim *H. pylori*, uključuju konzumaciju alkohola, pušenje, mali unos voća, visoku potrošnju prerađenog mesa. Dokazi sugerišu da konzumacija soli i hrane konzervisane solju takođe može povećati rizik od raka želuca (67–70).

Rak želuca je pod velikim uticajem ponašanja i može se spriječiti (67). Ostvaren je značajan napredak u globalnoj prevenciji i liječenju od ovog malignog tumora (71–73).

Eliminacija bakterije *H. pylori* smatra se najefikasnijom u prevenciji raka želuca prije razvoja teškog hroničnog atrofičnog gastritisa (70). Očekuje se da će stopu smrtnosti smanjiti za 40%. Pristup „traži i liječi”, koji uključuje traženje i eliminaciju *H. pylori* kod asimptomatskih odraslih osoba, predložen je kao isplativa strategija za smanjenje tereta malignim tumorom želuca (71). Za skrining na infekciju *H. pylori*, poželjni su neinvazivni dijagnostički testovi. Obezbjedivanje potvrdnog testa, kao što je 13C urea izdisajni test (*eng. Urea breathing test – UBT*), za pojedince s pozitivnom serološkom analizom može da izbjegne nepotrebno izlaganje antibioticima kod onih s prethodnom infekcijom *H. pylori* (72). Testiranje na pepsinogen je još jedna neinvazivna opcija za identifikaciju osoba s prekanceroznim lezijama, posebno atrofijom želuca. Međutim, nedavna meta-analiza (73) je zaključila da pepsinogeni imaju samo umjereni dijagnostički doprinos u otkrivanju malignog tumora želuca. Nedavno objavljen Evropski vodič za poboljšanje kvaliteta u sveobuhvatnoj kontroli tumora naglašava potrebu za dodatnim

kliničkim studijama kako bi se razjasnila primjena populacijskih programa skrininga i eradikacije H. pilori za prevenciju tumora želuca (74).

Važno je naglasiti da nijedna država u Evropi još nije implementirala strategiju za prevenciju tumora želuca, uključujući i Crnu Goru. Pored toga, ne postoje dostupne smjernice o tome kako najbolje primijeniti i procijeniti ove programe. Međutim, postoje pokušaji, kao što je kliničko ispitivanje *GISTAR* (eng. *Gastric Intestinal Stromal Tumor Analysis*), koje ima za cilj da istraži ulogu eradikacije H. pilori u kombinaciji s neinvazivnim skriningom na prekancerozne lezije u smanjenju smrtnosti od kancera želuca kod pretežno bijele populacije u sjevernoj i istočnoj Evropi (64). S obzirom da je Slovenija jedna od evropskih zemalja s visokom stopom incidencije i mortaliteta od malignog tumora želuca, prošle godine je u ovoj zemlji pokrenut projekat *EUROHELICAN* (eng. *European Hereditary Helicobacter Pylori Associated Cancer Network*) (75). Projekat ima za cilj implementaciju populacijskog programa „testiraj/pretraži i liječi” kod mladih odraslih s H. pilori (biće angažovano 2000 muškaraca i žena između 30 i 34 godine). Dugoročni efekti strategije će takođe biti procijenjeni kod sredovječnih Letonaca (zdrave osobe starosti 40–64 godine) koji su uključeni u *GISTAR* studiju prije oko 10 godina (64). Crna Gora nije uključena ni u jedan od navedenih projekata, ali postoje velika očekivanja od rezultata ovih evropskih projekata, u smislu njihove efikasnosti, izvodljivosti, prihvatljivosti i mogućih negativnih efekata.

1.12.3 Maligni tumor debelog crijeva

Maligni tumor kolona i rektuma sa stopom od 13.7/100,000 spada u tumore s najvećom stopom smrtnosti u svijetu poslije tumora pluća (3,76) što predstavlja otprilike jedan od 10 smrti od raka, zauzimajući drugo mjesto po mortalitetu prema podacima *GLOBOCANA* 2020 (43). Procjenjuje se da je rak debelog crijeva drugi najčešće dijagnostikovani tumor i drugi vodeći uzrok smrti od raka u Evropi 2020. godine, sa gotovo 520,000 novih slučajeva i 245,000 smrtnih slučajeva (77).

Brojni činioci su prepoznati kao faktori rizika za ovaj tumor, od onih koji se ne mogu mijenjati kao starost, pozitivna porodična anamneza na polipe, adenom ili kolorektalni karcinom ili neki familijarni sindromi kao npr. Lynchon ili adenomatozna polipoza (78–80) do promjenljivih vezanih uglavnom za način ishrane i stil života kao što je fizička neaktivnost, posljedična gojaznost, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, konzumacija crvenog ili prerađenog mesa, ishrana s niskim udjelom mlijeka i kalcijuma i drugi (76,81–83).

Nastanak ovog tumora se može spriječiti praktikanjem zdravog stila života ili ublažavanjem promjenljivih faktora rizika (84–86), a smrti se mogu spriječiti ranim otkrivanjem s naprednim metodama skrininga (87), koji je znatno pridonio napretku postignutom u smanjenju opterećenja kolorektalnim karcinomom, posebno u zemljama s dugotrajnim programima skrininga (88,89).

Skrining ima potencijal smanjiti teret kolorektalnog malignog tumora u rasponu od 18% do 57% zavisno o ispitivanom testu skrininga (90,91). Kolorektalni maligni tumor se razvija polako tokom vremena, što omogućava otkrivanje i uklanjanje prekanceroznih lezija i malignih tumora u ranoj fazi (92).

Evropsko vijeće je 2003. godine priznalo efikasnost skrininga imunohemijski testom na okultno krvarenje u stolici (*eng. Immunochemical Fecal Occult Blood Test – iFOBT*) i preporučilo sprovođenje organizovanog skrininga kolorektalnog malignog tumora za muškarce i žene starosti od 50–74. godine u evropskim zemljama (93). Prve evropske smjernice koje preporučuju standarde za osiguranje kvaliteta u skriningu i dijagnozi kolorektalnog malignog tumora, kao i kvaliteta u liječenju otkrivenih lezija objavljene su 2013. godine (94). Shodno rezoluciji o prevenciji i kontroli kancera koji je usvojila Svjetska zdravstvena skupština na svom 58. zasijedanju u Ženevi 2005. godine (95), te preporukama Evropske unije (EU) (2003/878/EZ) od 02.12.2003. godine (93), kao i ciljeva strategije prevencije i kontrole nezaraznih bolesti u Crnoj Gori (96) i odrednica Nacionalnog programa za kontrolu raka (97), Crna Gora, kako bi se borila s ovim tumorom, donijela je Nacionalni program za rano otkrivanje raka debelog crijeva 2011. godine (98). Jedan od ciljeva programa bio je da se smanji smrtnost od raka debelog crijeva za najmanje 15% nakon pet godina od početka sprovođenja programa. Skrining u Crnoj Gori počeo je 01. juna 2013. godine, a sprovodi se na čitavoj teritoriji Crne Gore. Programom su obuhvaćene sve žene i muškarci u Crnoj Gori starosti od 50–74. godine. Kao skrining test koristi se iFOBT. Jedan ciklus skrininga traje dvije godine. Ciklus je vremenski interval nakon kojeg se osoba ponovo poziva da dođe na testiranje u narednom ciklusu ukoliko je nalaz prethodnog ciklusa skrininga bio negativan (99).

Program je imao i druge ciljeve koji su se odnosili na zdravstveno prosvjećivanje stanovništva, standardizaciju ranog otkrivanja, dijagnostike i liječenja ovog tumora, a sve u svrhu visoke obuhvatnosti populacije i postizanja krajnjeg cilja, tj. smanjenja incidencije i mortaliteta kolorektalnog kancera, imajući u vidu da se jedino organizovanim nacionalnim skriningom može postići željeni rezultat i da jedino oni imaju veću zaštitu od štetnih efekata skrininga,

uključujući „*over-skrining*” (odnosi se na pretjerano ili nepotrebno ispitivanje za određeno stanje, što često dovodi do pretjerane dijagnoze ili pretjeranog lečenja), od slabog kvaliteta i komplikacija skrininga i slabog praćenja osoba s pozitivnim testom (98).

1.12.4 Maligni tumor jetre

Rak jetre je jedan od najučestalijih maligniteta u mnogim zemljama širom svijeta (100). *GLOBOCAN* procjenjuje da je maligni tumor jetre odnio živote više od 830,000 ljudi 2020. godine. To čini rak jetre trećim najčešćim uzrokom smrti od raka u svijetu, drugim najčešćim uzrokom za muškarce i šestim najčešćim uzrokom za žene. Smrtnost muškaraca je dva do tri puta veća od smrtnosti žena u mnogim djelovima svijeta (Mongoliji, Tajlandu, Kambodži, Egiptu, Gvatemali) (43). Pošto se rak jetre obično dijagnostikuje u uznapređovalom stadijumu, on ima jednu od najgorih prognoza od svih tumora, bez obzira na napredne dijagnostičke i terapijske tehnike (100).

Hepatocelularni karcinom čini 75–85% svih smrtnih slučajeva zabilježenih širom svijeta od primarnih tumora jetre, dok intrahepatički holangiokarcinom čini 10–15% smrtnih slučajeva (43). Procjenjuje se da je virusna infekcija hroničnog hepatitisa B (HBV) (53%) ili hepatitisa C (HCV) (25%) odgovorna za otprilike tri četvrtine (78%) slučajeva raka jetre širom svijeta (101). Drugi faktori rizika za rak jetre uključuju konzumaciju hrane kontaminirane aflatoksinom, prekomjernu konzumaciju alkohola, gojaznost, dijabetes i pušenje (43,101–103). Međutim, rezultati meta-analize sugerišu da konzumiranje više kafe može smanjiti rizik od raka jetre (104). Pored toga, virusne infekcije daju najveći doprinos smrtnosti širom svijeta. HBV i HCV infekcije čine 56% i 20% smrtnih slučajeva od raka jetre (43,105). Prekomjerna konzumacija alkohola je druga, što čini 25% smrtnih slučajeva od raka jetre širom svijeta (106). Neke studije pokazuju da je potrošnja životinjske masti značajno pozitivno povezana sa smrtnošću od malignog tumora jetre. Ipak, pokazalo se da konzumiranje povrća, živine, ribe, jaja i jogurta ima zaštitni efekat na smrtnost od ovog tumora (107).

Važna globalna strategija za primarnu prevenciju raka jetre je iskorijenjivanje virusnog hepatitisa (43,105). U Crnoj Gori, kao i u većini drugih zemalja, nacionalni program imunizacije odojčadi uključuje vakcinaciju kao glavno sredstvo ciljane prevencije HBV infekcije (43,108). Crna Gora sprovodi program vakcinacije protiv HBV-a od 2002. godine (109). Trenutno ne postoji vakcina za zaštitu od HCV-a (43). Upotreba sterilnih igala, prevencija prijenosa s majke na dijete, skrining transfuzije i kontrola infekcije u zdravstvenim

ustanovama su samo neki od primjera bezbjednosnih mjera koje mogu pomoći u poboljšanju kontrole infekcije i borbi protiv HCV-a (43,110).

Crna Gora kontinuirano poštuje smjernice za liječenje HBV i HCV infekcija (111,112). Crna Gora je 2019. godine usvojila Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse za liječenje hroničnog hepatitisa C, slijedeći preporuke Evropskog društva za liječenje bolesti jetre (*eng. European Association for the Study of the Liver – EASL*). Postizanje stabilnog virološkog odgovora (*eng. Stable viral response – SVR*) se definiše kao prisustvo nedetektabilne HCV RNK 12 nedjelja nakon završetka liječenja (112).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavila je globalnu strategiju o virusnom hepatitisu 2016. godine, koja pokriva godine 2016–2021 (113,114). Strategija je uključivala ambiciozne ciljeve kao što su smanjenje broja novih slučajeva za 90%, liječenje kvalifikovanih pojedinaca za 80% i smanjenje stope mortaliteta za 65% do 2030. U skladu s ciljevima strategije SZO, preporučuje se ciljani skrining za visokorizične HCV populacije. Pretpostavlja se testiranje na anti-HCV antitela za pojedince s istorijom izloženosti rizičnom ponašanju (pojedinci koji su imali medicinske ili stomatološke procedure u zdravstvenim ustanovama u kojima su sprovedene neadekvatne prakse kontrole infekcije), zatvorenike i bivše zatvorenike, lica koja su primila krvne proizvode koji nijesu prethodno serološki testirani, osobe pozitivne na virus humane imunodeficijencije (HIV), djecu HIV pozitivnih majki, intravenske korisnike droga, lica s tetovažama, pirsingom i sl. Lica izložena nesterilnim procedurama treba testirati da bi se spriječila progresija bolesti i prenošenje HCV virusa (115).

Praktičan, isplativ, vremenski efikasan metod implementacije strategije o virusnom hepatitisu mogla bi biti mikro-eliminacija. Ako se pokaže efikasnim za neke grupe, može poslužiti kao katalizator za ambicioznije inicijative (113,114). Ciljne grupe za mikroeliminaciju su osobe koje se podvrgavaju intravenskoj terapiji, osobe na supstitucionoj terapiji opijatima, hemofiličari, pacijenti na hemodijalizi, pacijenti s transplantacijom, zatvorenici, osobe s visoko rizičnim seksualnim ponašanjem, migranti iz područja visoke prevalencije (116). Crna Gora je 2016. godine pokrenula mikroeliminaciju visokorizičnih populacija.

Nema dostupnih informacija o uticaju inicijativa za kontrolu infekcije HBV i HCV na mortalitet od malignog tumora jetre u Crnoj Gori.

1.12.5 Maligni tumor pankreasa

Prema izveštaju *GLOBOCAN 2020*, maligni tumor pankreasa zauzima 11. poziciju među vodećim uzrocima smrtnosti od tumora kod oba pola, sa skoro 500,000 smrtnih slučajeva godišnje (43). U nekim regionima se predviđa da će postati drugi najčešći uzrok smrtnosti od tumora (117). Prosječna starosno-standardizovana stopa smrtnosti od malignog tumora pankreasa uveliko varira između različitih regiona svijeta. Najveće stope smrtnosti zabilježene su u Evropi, Sjevernoj Americi i Australiji/Novom Zelandu (43,118). Najveće stope smrtnosti zabilježene su u regionima s veoma visokim indeksom humanog razvoja (*eng. Human Development Index – HDI*), dok regioni sa srednjim i niskim *HDI* bilježe najniže stope (5,119,120).

Maligni tumor pankreasa može biti uzrokovan različitim faktorima rizika koji se mogu modifikovati i koji se ne mogu mijenjati. Faktori rizika koji se mogu promijeniti uključuju pušenje cigareta, gojaznost, dijabetes, hronični pankreatitis, profesionalnu izloženost određenim hemikalijama, visok holesterol u krvi, hipertenziju i konzumaciju alkohola (121–128). Faktori rizika koji se ne mogu mijenjati uključuju starost, pol, rasu, pozitivnu porodičnu anamnezu i nasljedne genetske sindrome (126). Pojedinci s indeksom tjelesne mase (BMI) u rasponu od 30–35 i 25–30 kg/m² pokazuju povećanu incidenciju tumora pankreasa za 19%, odnosno 13%, u poređenju s onima s normalnim BMI (122). Dijabetes je povezan s 1.5 do 2.5 puta povećanim rizikom od raka pankreasa (124).

Stope umiranja od malignog tumora pankreasa među muškarcima u različitim zemljama su u pozitivnoj korelaciji s nacionalnom prevalencijom pušenja, konzumiranja alkohola, sjedilačkog načina života, gojaznosti, hipertenzije i visokog holesterola u krvi (5). Trenutni dokazi su nedovoljni da podrže prednosti skrininga za rak pankreasa (129). Preventivni pregledi se obično preporučuju za grupe visokog rizika s porodičnim ili sindromom povezanim rizikom od raka pankreasa. Međutim, odgovarajući biomarkeri s visokom preciznošću za skrining populacije još nijesu dostupni (129–132). Stoga je identifikacija biomarkera i strategija snimanja za ovaj rak od veoma velike važnosti (129,132).

Crnoj Gori trenutno nedostaju uspostavljene nacionalne smjernice za rano otkrivanje, dijagnostiku i liječenje tumora pankreasa. Međutim, posljednjih godina su sprovedene različite inicijative za ublažavanje faktora rizika koji su generalno povezani s pojavom ovog tumora (133).

1.12.6 Maligni tumor grkljana

Oko 100,000 ljudi je umrlo od malignog tumora grkljana u 2020. godini (43). Opterećenje ovim tumorom uglavnom je koncentrisano na muškarce širom svijeta (43,134). Zemlje s nižim dohotkom imale su veće starosno-standardizovane stope smrtnosti od raka grkljana (134).

Dva najvažnija faktora rizika su pušenje (135,136) i alkohol (136,137) koji djeluju sinergistički na povećanje rizika od maligne transformacije (138,139). Kancerogeno djelovanje duvanskog dima je u korelaciji s intenzitetom i trajanjem pušenja (140). Samo velika konzumacija alkohola povećava rizik od malignog tumora grkljana (141,142). Pušenje i konzumacija alkohola su i najvažniji faktori rizika i za smrt od ovog tumora, s daleko većim uticajem na muškarce nego na žene (134). Kao drugi značajni faktori rizika za ovaj tumor navode se: infekcijama humanim papilloma virusom (HPV) (143), konzumacija crvenog mesa (144), prehrambeni činioci poput malog unosa voća i povrća te konzumacija usoljenog mesa i ribe (145–148), izloženost hroničnom gastro-ezofagealnom refluksu (149), izloženost nekim drugim činiocima okoline uključujući produženu izloženost fosilnim gorivima i profesionalnu izloženost supstancama kao što su azbest, drvo, cement, rastvarači, nikal (150–154).

U Crnoj Gori maligni tumor grkljana bio je snažno povezan s pušenjem cigareta, konzumacijom žestokih pića, konzumacijom više od dva alkoholna pića dnevno, pušenjem cigareta više od 40 godina, pušenjem preko 30 cigareta dnevno, konzumacijom više od pet šoljica kafe dnevno, te konzumacijom gaziranih pića. Trenutni pušači bili su izloženi oko 15 puta većem riziku od raka grkljana nego oni koji nikad nijesu pušili, a odnos između alkohola i malignog tumora grkljana bio je slabiji nego između malignog tumora grkljana i pušenja (155).

Vodeći se preporukama (156–159), u Crnoj Gori posljednjih godina sprovedeno je niz aktivnosti na suzbijanju pušenja (160–163) koje su dovele do izvjesnog napretka u kontroli upotrebe duvana (*eng. Tobacco control*) (162,164, 165).

Proces aktivne kontrole dostupnosti, distribucije i upotrebe duvanskih proizvoda u Crnoj Gori je započet 2003. godine ustanovljenjem Nacionalne komisije za kontrolu duvana i izradom Nacionalne strategije za kontrolu duvana (160). Temeljni koncepti strategije proizlaze iz međunarodnih i državnih pravnih dokumenata, akata i sporazuma (156–157) i dva nacionalna zakona koji propisuju mjere za smanjenu i ograničenu upotrebu duvana i sprečavanje štetnih posljedica upotrebe duvana i ograničavanje ponude i potražnje duvana (161,162).

U cilju dosljedne realizacije aktivnosti kontrole pušenja, Institut za javno zdravlje Crne Gore pokrenuo je sprovođenje preventivnih programa u domovima zdravlja s uvođenjem Programa za odvikavanje od pušenja (163).

Neke od aktivnosti kontrole uticaja duvanskog dima na zdravlje ljudi su: zaštita od uticaja pasivnog pušenja kroz zakon koji reguliše upotrebu duvanskih proizvoda na javnim mjestima, veća dostupnost usluga prestanka pušenja, stavljanje upozorenja na pakovanja duvanskih proizvoda i druge medijske/obrazovne programe, sprovođenje zabrane oglašavanja, promocije i sponzorstva; povećanje cijene cigareta kroz veće poreze na cigarete (159,164).

Nema informacije da li su ove aktivnosti doprinijele smanjenju smrtnosti od malignog tumora grkljana u Crnoj Gori.

1.12.7 Maligni tumor dušnika i pluća

S procijenjenih 1.8 miliona smrti, rak pluća je vodeći uzrok smrti od raka u 2020, što predstavlja otprilike jedan od 5 smrtnih slučajeva. Rak pluća vodeći je uzrok umiranja od raka kod muškaraca, dok je kod žena na drugom mjestu po smrtnosti, nakon raka dojke. Stope umiranja su otprilike 2 puta veće u muškaraca nego u žena, iako omjer muškaraca i žena uvelike varira među regijama, u rasponu od 1.2 u Sjevernoj Americi do 5.6 u Sjevernoj Africi. Stope umiranja su 3 do 4 puta veće u zemljama u tranziciji nego u razvijenim zemljama. Među muškarcima, rak pluća je vodeći uzrok smrti od raka u 93 zemlje. Među ženama, rak pluća je vodeći uzrok smrti od raka u 25 zemalja u Sjevernoj Americi, Okeaniji i dijelom Evropi (43).

Procjenjuje se da će do 2035. broj umrlih od malignog tumora pluća porasti globalno za 86% (u poređenju s 2012. godinom). Povećanje se predviđa u svim regijama, s različitim opsegom. Najmanji porast predviđen je za Evropu (37%) (166). Rak pluća je rijedak oblik bolesti do početka dvadesetog vijeka. Od tada, njegova pojava se brzo povećala (167).

Geografski i vremenski obrasci incidencije raka pluća u velikoj mjeri su određeni potrošnjom duvana. Povećanje potrošnje duvana paralelno je s oko 20–30 godina kasnijim povećanjem incidencije raka pluća; slično, smanjenju potrošnje slijedi pad incidencije (166–168).

Rak pluća je jedan od najčešćih kancera koji se može spriječiti (43). Ljudi koji konzumiraju duvan imaju 15 do 30 puta veću vjerovatnoću da će dobiti rak pluća ili umrijeti od raka pluća od ljudi koji ne konzumiraju duvan. Čak i pušenje nekoliko cigareta dnevno ili pušenje povremeno povećava rizik od raka pluća (169). Globalno, među vodećim tumorima uzrokovanih pušenjem rak pluća ima učešće od 60% u odnosu na sve smrtne slučajeve

povezane s pušenjem (170). Pušenje čini 80% opterećenja kancerom pluća u svijetu u muškaraca i najmanje 50% tereta kod žena. Iz rezultata istraživanja sprovedenih u Evropi, Japanu i Sjevernoj Americi, između 87% i 91% raka pluća kod muškaraca i između 57% i 86% raka pluća kod žena, može se pripisati pušenju cigareta (170,171).

Kontrola upotrebe duvana (Tobacco control) je ključna strategija za prevenciju raka pluća (43,167,172). Crna Gora je postigla napredak u kontroli pušenja (162,164,165). Nema informacije da li su ove aktivnosti doprinijele smanjenju smrtnosti od malignog tumora pluća. Detaljne informacije o politici tobacco control u Crnoj Gori se mogu naći i u izvještaju SZO o globalnoj epidemiji duvana, 2017, profil države Crne Gore (173).

Smanjenje izloženosti profesionalnim i spoljašnjim karcinogenima (posebno izloženost zagađenosti vazduha i radonu), kao i povećanje potrošnje voća i povrća, dodatne su preventivne mogućnosti.

Nije pokazano da su bilo kakve skrining intervencije ranog otkrivanja ovog tumora efikasne u smanjenju smrtnosti od raka pluća (167). Rano otkrivanje raka pluća i intervencije na prestanku pušenja mogu smanjiti smrtnost od tumora pluća, ali informacije o interakciji između prestanka pušenja i skrininga tumora pluća su rijetke. Većina studija predlaže da bi programi za skrining kancera pluća trebalo da promovišu prestanak pušenja i da su intervencije u vezi s prestankom pušenja važan činilac koji bi trebalo razmotriti u svakom programu skrininga raka pluća. Međutim, vrlo je malo podataka o efikasnosti terapije prestanka pušenja u kombinaciji s skriningom (174). Skrining kancera pluća s ranom dijagnozom raka pluća s niskom dozom komjuterizovane tomografije trebalo bi da bude povezan s aktivnim programom prestanka pušenja (174,175).

1.12.8 Melanom kože

Melanom je najmaligniji tumor kože, s najvećom stopom smrtnosti (176). Prema podacima *GLOBOCAN*-a, u 2020. godini širom svijeta prijavljeno je ukupno 57,043 smrtnih slučajeva od melanoma, što čini manje od 1% svih tumora, sa standardizovanom stopom od 0.7 kod muškaraca i 0.4 kod žena širom svijeta (43). Većina smrtnih slučajeva dogodila se u centralnoj i zapadnoj Evropi, istočnoj Aziji i Južnoj Americi (177). Godišnje melanom odnese više od 20,000 života u Evropi (178). On je odgovoran za 1.4% svih smrtnih slučajeva povezanih s tumorima dokumentovanih u Evropi (179). Podaci iz posljednje decenije govore da u Crnoj Gori melanomi čine oko 1.4% svih smrtnih slučajeva od raka (180). Postoje izražene varijacije

u opterećenju melanomom u različitim populacijama. Analize sugerišu da se najveće opterećenje melanomom pretežno primjećuje kod stanovništva Australije, Sjeverne Amerike i Evrope, s posebnim naglaskom na starije i muški pol (25,181–183).

Produžena izloženost ultraljubičastom zračenju usljed sunčanja i sunčanja u zatvorenom prostoru identifikovana je kao primarni faktor rizika za nastanak melanoma (184). Ostali faktori rizika za melanom uključuju invazivni melanom kože kod jednog ili više srodnika u prvoj generaciji rođaka, istoriju primarnog invazivnog melanoma kože, više od stotinu benignih melanocitnih nevusa, tri ili više klinički atipičnih (displastičnih) nevusa, svijetlu kožu (tip 1 ili 2), crvenu ili plavu kosu, jednu ili više teških opekotina od sunca s pojavom plikova, korišćenje solarijuma (posebno prije 30. godine) i izlaganje pesticidima (185).

Za borbu protiv ovog tumora, primijenjene su strategije zasnovane na populaciji kako bi se smanjila njegova incidencija kroz prevenciju. Strategije prevencije se kreću od metoda primarne prevencije kao što je smanjenje izlaganja suncu i primjena strožijih protokola obilježavanja krema za sunčanje (186,187) do metoda sekundarne prevencije kao što su vizuelni pregledi kože cijelog tijela (188).

Različitost u incidenciji i ranoj dijagnozi širom Evrope povezani su s značajnim razlikama u javnozdravstvenoj svijesti i dostupnosti kampanja primarne i sekundarne prevencije. Nordijske i zapadnoevropske zemlje imaju višedecenijske tradicije javnih edukativnih kampanja za prevenciju i otkrivanje tumora kože (188–192).

Rana dijagnoza melanoma je ključna za povećanje stope preživljavanja (193,194). Stoga se globalno promovišu samopregledi kože, zajedno s klinikama za pigmentne lezije koje ubrzavaju praćenje pacijenata za koje se sumnja da imaju melanom (195–197). Crna Gora, kao članica najpoznatije evropske kampanje prevencije i skrininga melanoma – *Euromelanoma* (198), od 2013. godine sprovodi akcije podizanja svijesti na nacionalnom nivou o malignitetima kože s akcentom na melanom. Osnovni cilj ovih kampanja je edukacija šire javnosti o faktorima rizika od melanoma i značaju prepoznavanja abnormalnih lezija samopregledom. U kampanju su uključene sve specijalnosti vezane za dermatopatologiju: dermatolog, plastični hirurg, patolog, porodični ljekar, ljekar opšte prakse, onkolog, specijalista nuklearne medicine. Pored toga, s ciljem poboljšanja prikupljanja podataka u okviru projekta *Euromelanoma*, razvija se prvi Nacionalni registar pacijenata s melanomom. Crna Gora je posljednjih godina uvela i nove metode dijagnostike i liječenja melanoma.

Analize trendova širom svijeta upozoravaju zemlje koje imaju sve veći trend rasta smrtnosti od maligniteta kože da preduzmu mjere za ublažavanje maligniteta i na taj način smanje njihov ukupni teret (25). Ovakve analize, takođe, mogu pomoći u procjeni efikasnosti novih dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih strategija (199).

1.12.9 Maligni tumor dojke

Rak dojke je vodeći uzrok smrti kod žena u mnogim zemljama svijeta (43,200). S 685,000 smrtnih slučajeva na globalnom nivou čini 1 od 6 smrtnih slučajeva od tumora, zauzimajući peto mjesto po smrtnosti od tumora u svijetu (43), s učešćem od 30% u odnosu na sve maligne neoplazme kod žena (200) i s 17% većom stopom smrtnosti u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama (43,200). Uzimajući u obzir period od 1990. godine do danas zabilježen je globalni porast smrtnosti od kancera dojke u većini starosnih grupa i regiona (26,201,202). Uprkos povoljnim trendovima smrtnosti u nekim razvijenim zemljama, rak dojke je i dalje veliki javnozdravstveni problem širom svijeta (202,203). Posmatrajući evropski region, uočava se da je došlo do pada mortaliteta širom Evrope s manje povoljnim trendovima u zemljama u tranziciji (204–206).

Maligni tumor dojke kod žena se smatra multietiološkom bolešću i teško je razabrati doprinos svakog do sada identifikovanog pojedinačnog faktora rizika (203). Na većinu faktora rizika moglo bi se uticati kroz zdravstveno obrazovanje kao i inicijativama za javno zdravlje (202,203). Generalno, najvažniji faktori koji utiču na stope smrtnosti od tumora su odgovarajući skrining, dijagnoza i liječenje tumora (207,208).

Kada je u pitanju skrining raka dojke SZO preporučuje populaciono organizovane mamografske preglede svake druge godine za žene s prosječnim rizikom za tumor dojke u dobi od 50 do 69 godina u uslovima s dobrim resursima (209). Žene koje su bile na organizovanim mamografskim pregledima povećale su petogodišnju relativnu stopu preživljavanja do 90% (210). Posljednji sistematski pregled za Evropu pokazao je da organizovani mamografski skrining raka dojke doveo je do smanjenja mortaliteta u evropskoj regiji (211).

U Crnoj Gori, maligni tumor dojke je najčešća maligna neoplazma kod žena i vodeći uzrok smrti uzrokovane tumorima u ženskoj populaciji (96,212). Od ukupnog broja osoba koje su umrle od maligne neoplazme dojke učešće prije navršenih 65 godina života iznosi čak 58.9% odnosno 81.1% prije navršenih 75 godina života (96). Jedna od 5 smrti od malignih neoplazmi kod žena izazvana je tumorom dojke (212). Crna Gora prepoznaje maligne neoplazme kao

veliki javnozdravstveni problem (96,213). Intezivnija zdravstvena politika usmjerena na suzbijanje malignih neoplazmi dojke sprovodi se posljednjih godina usvajanjem nacionalnog programa za rak 2011 (97) i nacionalnog programa za rano otkrivanje dojke 2010 (214). Program ranog otkrivanja raka dojke je imao za cilj podizanje svjesnosti o problemu raka dojke, prepoznavanje ranih znakova i simptoma bolesti, obezbjeđivanje visokog procenta obuhvaćenosti žena u programu skrininga (minimum 70%), kao i obavezu da se ženama s pozitivnim/suspektnim nalazom utvrđenim tokom skrining pregleda garantuje adekvatna dijagnostika i liječenje. Jedan od ciljeva programa bio je i smanjenje smrtnosti žena od raka dojke za 15% u periodu 5 godina nakon početka sprovođenja Programa. Organizovani skrining raka dojke u Crnoj Gori počeo je da se sprovodi 23. decembra 2015. godine i to u četiri opštine: Podgorica, Danilovgrad, Cetinje i Kolašin. Skrining se sprovodi među ženama, osiguranicama Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore, starosti 50–69 godina. Ciklus skrininga traje dvije godine, a skrining test je mamografija na digitalnom mamografu.

Kako bi se bolje vršio nadzor nad malignim tumorima u skladu s nacionalnim programom za rak (97) osniva se i nacionalni registar za rak koji počinje s radom 01.01.2013. godine. Nadzor nad malignim neoplazmama je od presudnog značaja za kreiranje i implementaciju zdravstvene politike usmjerene na prevenciju i kontrolu bolesti. Bez prikupljanja i analize podataka nema adekvatene procjene da li je zadati cilj i postignut (212,215,216).

Izveštavanje varijacija u trendu od tumora dojke pomaže kreatorima politike da izmjere opterećenje koje po društvo nosi ova neoplazma, izrade infrastrukturu zdravstvenih servisa i alociraju javnozdravstvene resurse (26,202). Izučavanje epidemiološkog trenda malignih neoplazmi dojke je djelimično mjerljivo kao visoko preventibilno u kombinaciji s primarnim i sekundarnim preventivnim aktivnostima (202,217, 218).

1.12.10 Maligni tumor grlića (vrata) materice

Maligni tumor vrata materice četvrti je vodeći uzrok smrti od raka kod žena s procijenjenih 342,000 smrtnih slučajeva širom svijeta u 2020 (43). Maligni tumor vrata materice je vodeći uzrok smrti od raka u 36 zemalja, koje se uglavnom nalaze u subsaharskoj Africi, Južnoj Americi i jugoistočnoj Aziji (3). Kao uzrok smrtnosti od tumora zauzima jedanaesto mjesto u Evropi i drugo mjesto u mlađih žena (219). Stope su znatno više u zemljama u razvoju naspram razvijenih zemalja (220).

Većina faktora rizika za nastanak ovog tumora se može spriječiti uključujući HPV infekciju, više polnih partnera, pušenje, infekciju hlamidijom, dugotrajnu upotrebu oralnih kontraceptiva, višestruke donešene trudnoće, mlađu dob u prvoj punoj trudnoći, nizak ekonomski status i nisku konzumaciju voća i povrća (219–221). Najvažniji pojedinačni etiološki faktor u patogenezi kancera grlića materice jeste HPV (219).

Opterećenje rakom grlića materice može se promijeniti javnozdravstvenim preventivnim strategijama (219,222,223). Kao najučinkovitija metoda primarne prevencije smatra se imunizacija protiv HPV-a (222–225), a sekundarne prevencije programi skrininga malignog tumora grlića materice (222).

SZO trenutno preporučuje vakcinaciju s dvije doze djevojčica starosti od 9 do 13 godina kao najbolju prevenciju (226,227) i skrining žena starosti od 30 do 49 godina bilo vizuelnim pregledom sirćetnom kisjelinom u uslovima s malo sredstava, Papanicolaou testom (cervikalna citologija) svakih 3 do 5 godina ili testiranjem na HPV svakih 5 godina u kombinaciji s pravovremenim i učinkovitim liječenjem prekanceroznih lezija (228,229). Smjernice Američkog društva za borbu protiv raka za 2020. godinu preporučuju da žene započnu skrining raka grlića materice u dobi od 25 godina i podvrgnu se primarnom testiranju na HPV svakih 5 godina do dobi od 65 godina (230).

Primjetan učinak imunizacije protiv HPV-a na pojavu malignog tumora grlića materice može se očekivati 20–30 godina nakon sprovođenja programa budući da ciljna starosna grupa neće razviti maligni tumor grlića materice do otprilike 20 godina nakon infekcije (226,227). Švedska već ima vidljive rezultate u smislu redukcije rizika za razvoj invazivnog cervikalnog karcinoma (231).

Još uvijek nije utvrđeno koji je to vremenski interval dovoljan za otkrivanje poboljšanja u smislu smanjenja incidencije i smanjenja smrtnosti nakon sprovođenja skrininga (232,233), a istraživanja otežava i velika raznolikost u ciljnim grupama skrininga (233).

S obzirom na značajan globalni teret raka vrata materice i sve veću nejednakost, 2018. godine, glavni direktor SZO-a pozvao je na globalnu akciju u cilju eliminacije raka vrata materice (≤ 4 na 100,000 žena širom svijeta) kroz strategiju trostruke intervencije: 1) vakcinacija 90% svih djevojčica do 15 godina; 2) skrining 70% žena dva puta u dobi od 35 do 45 godina i 3) pravilno liječenje najmanje 90% svih prekanceroznih lezija otkrivenih tokom skrininga (234). SZO je 2020. pokrenula svoju globalnu strategiju za ubrzavanje eliminacije malignog tumora grlića materice s ciljevima sažetim sloganom „90-70-90 do 2030”, na koji su se zajednički obvezale

194 zemlje. Vakcinacija, skrining i liječenje važni su koraci u postizanju ciljeva trostruke intervencije (235,236). SZO je 2020. uputila poziv svim zemljama u svijetu da mobilizuju resurse za ubrzanje eliminacija raka vrata materice kao i zabrinutost za javno zdravlje (237).

Prvo izdanje Evropskih smjernica za rano otkrivanje malignog tumora grlića materice objavljeno je 1993. godine (238). Vodeći se preporukama Evropskog vijeća (239,240) mnoge zemlje jugoistočne Evrope pokrenule su programe za rano otkrivanje ovog tumora u periodu 2004. do 2013. (241). Vodeći se globalnom tendencijom za suzbijanje ovog tumora Crna Gora je 2011. godine usvojila Program ranog otkrivanja raka grlića materice u Crnoj Gori (242), koji je u skladu sa Strategijom prevencije i kontrole nezaraznih bolesti u Crnoj Gori (96) i odrednicama Nacionalnog programa za kontrolu raka (97), kao i preporukama EU (239) (2003/878/EZ) od 02. 12. 2003. godine. Skrining raka grlića materice u Crnoj Gori započeo 18. jula 2016. godine u opštini Podgorica. Ciljnu grupu činile su žene, registrovane kod izabranih ginekologa u starosnoj grupi 30 do 34 godine. Od 01. februara 2018. godine skrining se sprovodi na nacionalnom nivou, a od 01. februara 2019. godine ciljnu grupu čine žene koje su izvršile odabir i registraciju kod izabranog doktora za žene i koje imaju između 30 i 42 godine starosti (99). U skladu sa preporukama Evropskog vodiča (243) i vodiča SZO (244), primarni skrining test je određivanje DNK Humanog papiloma virusa (HPV) u brisu grlića materice. Trajanje jednog ciklusa skrininga je pet godina (99).

Cilj nacionalnog programa za prevenciju raka grlića materice (242) bio je smanjenje smrtnosti žena od raka grlića materice u Crnoj Gori za 50% u periodu od 10 godina od početka programa. Do sada nema informacija da li je ovaj cilj postignut. Analize trenda daju značajne informacije za definisanje epidemioloških obrazaca i praćenja uspjeha preventivnih strategija (27).

1.12.11 Maligni tumor jajnika

Maligni tumor jajnika s prijavljenih 207,252 novih slučajeva smrti u 2020. godini u svijetu (245) zauzeo je osmo mjesto među smrtnim slučajevima od tumora kod žena, a peti je najčešći uzrok smrti od raka kod žena u Australiji, Sjevernoj Americi i zapadnoj Evropi, čineći 5% onkoloških smrti žena u svijetu (167). Najveće stope smrtnosti od raka jajnika primijećene su u zemljama s niskim do srednjim dohotkom (43, 246).

Rak jajnika može se pripisati višestrukim činiocima rizika (247–250). Rizik od raka jajnika je veći kod žena koje nijesu dojele, nijesu rađale, gojaznih (251,252), kod žena s godinama kod kojih je pozitivna porodična anamneza ili porodični sindrom raka i mutacije gena osjetljivosti

na rak dojke (BRCA) (253), kod žena koje su rodile djecu kasnije ili nikada nijesu iznijele trudnoću, kod žena koje su ušle u menopauzu u starijoj dobi, kod žena koje uzimaju hormonsku terapiju nakon menopauze (254). Preventibilni faktori rizika za ovaj tumor su pušenje, konzumiranje alkohola, tjelesna neaktivnost, nezdrava ishrana, gojaznost i dijabetes (255).

Maligni tumor jajnika je teško dijagnostikovati u ranim stadijumima. Većina malignih tumora jajnika dijagnostikuje se u uznapredovalom stadijumu s posljedicom da je stopa preživljavanja niska. Prethodne studije pokazale su da su visoka smrtnost i niske stope preživljavanja raka jajnika uglavnom posljedica nedostatka skrininga (256). Stoga je rano otkrivanje raka jajnika cilj kojem se teži posljednjih nekoliko decenija (257–261). Iako skrining može omogućiti otkrivanje raka jajnika u ranoj fazi, korišćene metode skrininga nijesu dovoljno specifične (258–261). Zbog toga i zbog visoke stope lažno pozitivnih nalaza koja je uzrokovala posljedični morbiditet, skrining se ne preporučuje kod asimptomatskih bolesnika kao rutinski pristup do danas (258–261). Teoretski, rano otkrivanje skriningom bi predstavljalo značajnu prednost za pogođene pacijente zbog bolje prognoze. Pretpostavlja se da će nedavno naglašavanje važnosti strogog razlikovanja različitih histoloških podtipova uticati na efikasnost skrininga raka (262–266).

U Crnoj Gori skrining malignog tumora jajnika se ne sprovodi i ne postoje posebne strategije nadzora nad tumorom jajnika.

1.12.12 Maligni tumor prostate

Maligni tumor prostate peti je vodeći uzrok smrti od tumora među muškarcima širom svijeta, s procijenjenih 375,304 smrti u 2020. i stopom od 7.7 smrtnih slučajeva na 100,000 stanovnika. Vodeći je uzrok smrti od tumora u 48 zemalja (43). Globalne stope smrtnosti od raka prostate variraju zavisno od geografskog područja. Maligni tumor prostate bio je učestaliji u razvijenim zemljama nego u zemljama u razvoju (43,267–268).

Starost i porodična anamneza glavni su činioci rizika za tumor prostate (43,200,269). Kao ostali činioci navode se pušenje (43,200,269,270), konzumacija alkohola (43, 200,269), pretjerana konzumacija lipida kroz povećani unos životinjskih masti, mesa i mlječnih proizvoda (43, 200,269, 271–273), gojaznost (274,275), pretjerani unos suplemenata vitaminom E (276), šećerna bolest (277), obrasci ishrane (278), a navodi se i mnoštvo promjenjivih, metaboličkih, činilaca rizika iz okoline i faktora povezanih s ponašanjem (279,280).

Pojedine zemlje izvještavaju smanjenje smrtnosti kao posljedicu skrininga (281–283). Istovremeno s uvođenjem skrininga prostate-specifičnim antigenom (*eng. Prostate-Specific Antigen – PSA*), koji je od 1990-ih široko prihvaćen u mnogim razvijenim zemljama (285) dogodilo se i nekoliko drugih promjena u dijagnostici i liječenju, uključujući povećanu upotrebu kompjuterizovane tomografije i ultrazvuka visoke rezolucije za određivanje stadijuma, kao i profinjenije hirurške pristupe, uvođenje antiandrogenih terapija, hemoterapije i novih načina liječenja zračenjem (286–289).

Procjenjuje se npr. da je 45–70% smanjenja smrtnosti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) posljedica skrininga (290). Druga objašnjenja za globalno smanjenje smrtnosti uključuju uvođenje „anatomske radikalne prostatektomije” (291,292), radioterapije u kombinaciji s endokrinim liječenjem kod lokalno uznapredovale bolesti (293).

Rezultati evropskog multicentričnog ispitivanja skrininga sugerišu smanjenje smrtnosti kao posljedicu PSA creeninga, vidljivo 7 godina nakon početka, od 1 na 1000 nakon 14 godina u pregledanih muškaraca starosti od 55 do 69 godina, s relativnim smanjenjem smrtnosti od raka do 9% nakon 14 godina (284), za 20% nakon 16 i za 35% nakon 18 godina praćenja (294,295), dok sistemske analize sugerišu da skrining ima minimalan ili nikakav uticaj na smrtnost i sugerišu da rizici i opasnosti pretjeranog dijagnostikovanja i pretjeranog liječenja nadmašuju navodne skromne koristi (296). Zbog kontradiktornih rezultata, populacijski skrining raka prostate još uvijek je kontroverzan (297–299).

Preporuke Evropskog urološkog konzorcijuma naglašavaju važnost postepenog pristupa, koji uključuje i pilot programe, a sve u cilju procjene sprovodljivosti i efikasnosti skrining programa za maligni tumor prostate (300). Ovi pilot programi bi trebalo da uključe ispitanike s individualnim intervalima testiranja, koristeći PSA nalaz za inicijalni skrining i „follow-up” testiranje, uz primjenu riziko-kalkulatora i multiparametrijsko magnetnom rezonancom snimanje (mpMRI) prostate, prije odluke o biopsiji (301). Kao dio ovih napora, Evropska urološka komisija je uputila poziv za inicijativu u sklopu *EU4Health* programa sa specifičnim fokusom na skrining malignog tumora prostate. Evropska urološka asocijacija (*eng. European association of Urology – EAU*) je započela PRAISE projekat (*eng. Prostate cancer awareness and initiative for screaning in the European union* – Svijest o raku prostate i inicijativa za skrining u Evropskoj uniji). Program je pokrenut 01.04 2023 i trajeće 3 godine (302). Cilj projekta je da postigne kratkoročni i dugoročni efekat na skrining kancera prostate u zemljama EU.

U Crnoj Gori još uvijek nije uveden skrining program, ali se radi na tome da se Crna Gora uključi u PRAISE projekat, čime bi se dobio jasan uvid u vjerodostojnost navedene metode i efekat na ukupno preživljavanje pacijenata s novodijagnostikovanim kancerom prostate.

Ono što se u Crnoj Gori sprovodi posljednje dvije godine jeste obavezan mpMRI prostate prije odluke o biopsiji prostate, a sve na osnovu rezultata PRECISION (*eng. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis* – studija koja istražuje i upoređuje efikasnost biopsije prostate usmjerene prema rezultatima magnetne rezonance (MRI) i standardne biopsije u dijagnostikovanju raka prostate. Grupa istraživača koja radi na ovoj studiji naziva se "PRECISION Study Group Collaborators") studije (303) koja je uticala na to da mpMRI postane obavezni dio pripreme pacijenta za inicijalnu biopsiju prostate (304).

Analize trenda daju značajne informacije o obrascima kretanja smrtnosti od malignog tumora prostate i uspjeha preventivnih strategija (267).

1.12.13 Maligni tumor mokraćne bešike

Maligni tumor mokraćne bešike uzrokuje više od 200,000 smrtnih slučajeva godišnje na globalnom nivou, sa standardizovanom stopom smrtnosti od 2.9 na 100,000 osoba. Uprkos padu globalnih stopa, ovaj tumor ostaje značajan teret za javno zdravlje (6). Kategorizovan je kao 9. i 19. vodeći uzrok smrti u vezi s tumorima kod muškaraca i žena širom svijeta (293,305). Primjetno je da se polovina ovih smrtnih slučajeva javlja u regionima s nižim *HDI*, s višim stopama smrtnosti uočenim u zemljama s visokim *HDI*. Najveće stope mortaliteta su u istočnoj Aziji, Sjevernoj Americi i zapadnoj Evropi, posebno u SAD-u, Kini, Japanu i Njemačkoj (306). Pušenje (6,307,308) i povišena glukoza u plazmi natašte (6,309,310) identifikovani su kao faktori rizika za rak mokraćne bešike, pri čemu se upotreba duvana smatra jednim od najznačajnijih faktora rizika. Meta-analiza 83 studije otkrila je da je rizik od raka mokraćne bešike 3.5 puta veći kod sadašnjih pušača i dva puta veći kod bivših pušača u poređenju s onima koji nikada nijesu pušili (307). Pored toga, šećerna bolest ili povišena glukoza u plazmi natašte su povezani s 35% povećanim rizikom za ovu malignu neoplazmu (310). Značajni dokazi povezuju karcinogene iz okoline s etiologijom raka bešike (311–314).

Ostvaren je značajan globalni napredak u skriningu, dijagnozi (315) i liječenju (316) malignog tumora mokraćne bešike. Međutim, relativno niska incidencija i stopa mortaliteta od ovog tumora u opštoj populaciji u kombinaciji s niskom prevalencijom nefatalnih slučajeva tumora, predstavljaju izazove u razvoju efikasnih metodologija skrininga (6).

Iako ne postoji standardni skrining test za rak mokraćne bešike kod osoba s prosječnim rizikom (317,318), preporučuje se da se skrining sprovodi kod osoba s istorijom tumora ili onih u populaciji visokog rizika koristeći testove za hematuriju, citologiju urina, urinarne tumor markere i dodatni pregled cistoskopijom (317–319).

U Crnoj Gori, skrining na rak mokraćne bešike se ne sprovodi rutinski. Međutim, postoji dijagnostički protokol za hematuriju, koji se pridržava smjernica Evropskog udruženja urologa. Sveobuhvatna dijagnostika i liječenje lokalizovanog i metastatskog tumora bešike prati aktuelne evropske standarde. Urinarni biomarkeri se ne koriste u Crnoj Gori, tako da dijagnostika hematurije prvenstveno zavisi od cistoskopije i citologije, a po potrebi se dopunjava CT urografijom. Zanimljiva je upotreba sistema IMAGE1 S™ u otkrivanju površinskih malignih neoplazmi, posebno karcinoma in situ (*CIS*), tokom cistoskopije, kao i upotreba bipolarne transuretralne resekcije i enukleacije tumora mokraćne bešike, što omogućava bolje uzorkovanje tumorskih promjena iz bešike (320). U Crnoj Gori se takođe vrši detaljno određivanje patoloških parametara. Njihovo određivanje je ključno, jer se ovi tumori mogu ponašati veoma različito u zavisnosti od tipa, stepena i stadijuma (321). Za precizniju dijagnostiku koriste se brojni imunohistohemijski markeri kao što su p40, GATA 3 i Uroplakin (322). Procjena statusa Pdl1 je posebno važna kao prediktivnog faktora (323).

S obzirom da u Crnoj Gori nedostaju analize trendova smrtnosti od malignih tumora, kao i analize ocjene uticaja sprovedenih aktivnosti na suzbijanju tumora na smrtnost ciljevi ove studije su:

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1 CILJEVI

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

2.2 HIPOTEZE

Na osnovu navedenih ciljeva definisane su sljedeće hipoteze:

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

3 METODOLOGIJA

Za ovaj rad korišteni su podaci iz statistike o uzrocima smrti. Standardizovane stope po polu, starosti izračunate su uz korišćenje svjetske standardne populacije. Trend umiranja od malignih tumora jednjaka, želuca, debelog crijeva, jetre, pankreasa, grkljana, dušnika i pluća, melanoma kože, dojke, vrata materice, jajnika, prostate i mokraćne bešike ocijenjen je za ukupni nivo, po polu i starosnim grupama uzimajući u obzir podatke o uzrocima smrti za period 1990–2018. i koristeći tri regresione metode: joinpoint regresiju, linearnu regresiju i Poasonovu regresiju.

3.1 Statistika o uzrocima smrti u Crnoj Gori

Statistika o uzrocima smrti (*eng. Cause of deaths – COD*) pruža informacije o obrascima smrtnosti i čini glavni element informacija o javnom zdravlju. *COD* podaci odnose se na osnovni uzrok smrti koji je, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) (https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Glossary:Cause_of_death), „bolest ili povreda koja je pokrenula tok morbidnih događaja (događaji koji se odnose na bolest) koji su direktno doveli do smrti, ili okolnosti nesreće ili nasilja koje je prouzrokovalo fatalnu povredu”. Statistika o uzrocima smrti temelji se na dva dijela: medicinske informacije sadržane u potvrđama o smrti, koje se mogu koristiti kao osnova za utvrđivanje uzroka smrti i kodiranje uzroka smrti slijedeći preporuke SZO i MKB (324).

U skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti u Crnoj Gori (325) se za svako umrlo lice utvrđuje vrijeme i uzrok smrti. Za lica umrla u zdravstvenoj ustanovi ili kod drugog subjekta koji obavlja zdravstvenu djelatnost vrijeme i uzrok smrti utvrđuje doktor medicine te ustanove, odnosno drugog subjekta. Za lica umrla van zdravstvene ustanove ili drugog subjekta koji obavlja zdravstvenu djelatnost, vrijeme i uzrok smrti utvrđuje doktor medicine ustanove koja pruža hitnu medicinsku pomoć. Doktor koji utvrdi smrt popunjava obrazac potvrde o smrti čiji je sastavni dio i ljekarski izvještaj o smrti koji sadrži podatke o vremenu i uzroku smrti. Potvrda se dostavlja Institutu za javno zdravlje Crne Gore i organu državne uprave nadležnom za unutrašnje poslove.

Potvrdu o smrti lica izdaje zdravstvena ustanova u kojoj je lice umrlo, ako se lice nalazilo na liječenju, ili ona zdravstvena ustanova u kojoj radi lice (ljekar) koje je konstatovalo smrt. Potvrda se popunjava u dva primjerka. Posljednji zvanični obrazac Potvrde o smrti po kojoj se prikupljaju podaci o umrloj osobi, kao i upustvo za popunjavanje potvrde izdato je 2004. godine (326) od strane Zavoda za statistiku (MONSTAT-a - sadašnji naziv Uprava za statistiku).

Prema ovom upustu potvrda se ranije popunjavale u 2 primjerka, koji su se dostavljali Matičnoj službi, a Matična služba dalje, jedan primjerak ostavljala u svoju dokumentaciju, a drugi slala ustanovi referentnoj za zdravstvenu statistiku: Zavodu za statistiku do 2009. uz popunjen obrazac o smrti – statistički listić o slučaju smrti (DEM-2).

Sadašnji obrazac potvrde o smrti je dijelom izmijenjen u odnosu na prethodni, ali nije zvanično usvojen, ukinut je obrazac DEM-2, a potvrde se prema Zakonu o matičnim registrima (327) dostavljaju Ministarstvu unutrašnjih poslova (MUP), a MUP dalje, jedan primjerak ostavlja u svoju dokumentaciju za potrebe Matičnog registra umrlih, a drugi šalje ustanovi referentnoj za zdravstvenu statistiku Institutu za javno zdravlje od 2010. i dalje. Prema ovom Zakonu podatke u matične registre umrlih upisuje službenik ovlašten za vođenje tih registara u MUP-u.

Do 2009. godine angažovani ljekar u Monstatu je šifrirao uzroke smrti, a podaci prema uzrocima, polu i starosti objavljeni u Statističkim godišnjacima o zdravlju i zdravstvenoj zaštiti Crne Gore koje Institut za javno zdravlje Crne Gore objavljuje kao godišnju publikaciju.

Prema SZO, podaci koji se dobijaju iz Potvrda o smrti su veoma važan izvor podataka kako za ocjenu zdravstvenog stanja, preispitivanje i kreiranje zdravstvene politike, za praćenje umiranja tokom vremena kao i za poređenje s drugim zemljama na regionalnom i međunarodnom nivou.

Ljekar koji utvrđuje vrijeme i uzrok smrti unosi u Potvrdu osnovni uzrok smrti, a ljekar u Institutu vrši šifriranje uzroka. Podaci iz Potvrde o smrti se zatim unose u bazu koja je generisana u MUP-u. Podaci nakon unosa se kontrolišu i obrađuju.

Potvrde o smrti se prikupljaju za trenutnu godinu, ali zbog vremena koje je potrebno da se sve potvrde o smrti dostave, šifriraju, unesu u bazu, kontrolišu, kao i zbog potreba pažljive analize dolazi do odlaganja objave podataka.

Statistički se obrađuju samo podaci o osnovnom uzroku smrti. Uzroci smrti su kodirani prema Devetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB 9) od 1990. do 1996. (328), a od 1997. prema Desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB 10) (324, 329).

3.2 Stope i standardizacija

Stope su pokazatelji pojave nekog događaja u posmatranoj populaciji tokom određenog vremenskog perioda (31). Brojilac predstavlja broj događaja (oboljenja, povreda, smrti) u određenom vremenskom periodu. Imenilac predstavlja populaciju izloženu riziku od nastanka tog događaja u istom vremenskom periodu. U vitalnoj statistici stope se predstavljaju kao broj

događaja (oboljenja, povreda, smrti) u određenom vremenskom periodu/populacija izložena riziku od nastanka tog događaja u istom vremenskom periodu $\times k(10^n)$. Stope izražavaju rizik od nastanka nekog događaja u definisanoj populaciji tokom posmatranog perioda. Konstanta k , može biti različita (100, 1,000, 100,000 itd.), a cilj je da se izračunata stopa predstavi kao cio broj ili decimalni broj.

Stopa smrtnosti (umiranja, mortaliteta) je broj umrlih u određenom vremenskom periodu $\times k(10^n)$ podijeljeno sa zbirom osoba-vremena izloženosti riziku u tom periodu (ili populacija sredinom posmatranog perioda). Vrijednosti stope mortaliteta mogu biti od 0 do beskonačnosti. Stopa mortaliteta izražava rizik bilo kog člana populacije da umre od neke bolesti.

Stope mogu biti opšte (sirove) i specifične. Opšte stope predstavljaju odnos ukupnog broja oboljelih ili umrlih i zbira svih osoba – godina izloženosti, odnosno broja stanovnika sredinom posmatranog perioda. Specifične stope su one koje se odnose na jedan uzrok obolijevanja ili umiranja ili na neku podgrupu populacije, npr. prema polu, uzrastu i sl. Problem nastaje kada se porede opšte stope populacije koje se razlikuju po nekim karakteristikama kao što su uzrast, pol, rasa i sl. jer one ne uzimaju u obzir te razlike u strukturi populacije. Postoje dva načina u prevazilaženju ovih razlika pri poređenju umiranja u različitim populacijama ili u istoj populaciji u različitim periodima, a to su: izračunavanje specifičnih stopa i izračunavanje standardizovanih stopa. Korišćenje specifičnih stopa, i pored prednosti, ima i izvjesne nedostatke. Problemi postoje ukoliko je potrebno da se poredi veliki broj specifičnih stopa, npr. ukoliko posmatramo obolijevanje u velikom broju uzrasnih grupa. Posebna teškoća u tumačenju rezultata nastaje ukoliko nemaju sve stope isti smjer razlike (npr. ako su u mlađim uzrastima stope više u jednoj, a u starijim uzrastima u drugoj populaciji).

Standardizovane stope se dobijaju metodom standardizacije (330–333). To su fiktivne vrijednosti stopa koje bi postojale kada se struktura upoređivanih populacija ne bi razlikovala. Standardizacija se najčešće radi u odnosu na uzrast, prvo za jedan, a zatim za drugi pol, te se tako prevazilazi i uzrasna i razlika populacija po polu. Standardizacija može biti direktna i indirektna. Preduslov za direktnu standardizaciju je poznavanje uzrasno-specifičnih stopa populacija koje se porede. One se koriste da bi se izračunao očekivani broj umrlih, odnosno oboljelih u ispitivanoj populaciji, koji bi nastao ukoliko bi njena uzrasna struktura bila ista kao struktura standardne populacije. Kada se ukupni očekivani broj podijeli s brojem stanovnika standardne populacije, dobija se standardizovana stopa. Ukoliko se isti postupak ponovi za više populacija, tako dobijene standardizovane stope mogu da se porede. Kao standard mogu da se

koriste različite populacije, a vrlo često se koriste „populacija svijeta” (332) i „populacija Evrope” (334).

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

3.3 Izvori podataka

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

Primarni izvor podataka su potvrde o smrti popunjene od strane ljekara koji određuje vrijeme i uzrok smrti. Izvor podataka do 2009. bio je Državni zavod za statistiku (neobjavljeni podaci do 1999, za period 1999–2009. podaci su objavljeni u Statističkim godišnjacima Instituta za javno zdravlje Crne Gore (335)), a za period poslije 2009. izvor podataka o uzrocima smrti je Institut za javno zdravlje (180). Podaci o procjenama stanovništvu, koji služe kao imenilac u izračunavanju pokazatelja umiranja, preuzeti su od državne Uprave za statistiku (MONSTAT-A) (<https://www.monstat.org/cg/page.php?id=273&pageid=48>).

3.4 Statističke metode korišćene za ocjenu trenda

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

Bilo bi veoma korisno da klinički istraživači budu svjesni tačaka promjena u trendu ispitivane pojave i procijene postoje li značajne promjene u posmatranom trendu u određenim tačkama

vremena. Tu mogućnost nam daje joinpoint regresiona analiza koja je sprovedena u Joinpoint regresionom programu, verzija 5.0.2-May, 2023, besplatno dostupnom na sajtu Nacionalnog Instituta za Rak SAD-a (37). Ovu metodu rutinski koristi Program za nadzor, epidemiologiju i krajnje rezultate (*eng. Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER*) pri američkom Nacionalnom institutu za rak za analizu trendova i stopa smrtnosti od malignih tumora (336), a sprovodi se prema metodu koji su predložili Kim i drugi autori (36).

Joinpoint regresiona analiza omogućuje tačniju interpretaciju trendova u smrtnosti od raka pomoću prosječnih godišnjih procentualnih promjena (*eng. Average Annual Percentage Change – AAPC*) i takođe utvrđivanje je li trend statistički značajan (337).

Joinpoint regresioni model korišćen je za analizu dugoročnih trendova u smrtnosti od malignih tumora i otkrivanje vremenskih tačaka kada je došlo do značajne promjene u linearnom vremenskom trendu. U ovom regresionom modelu, zavisna varijabla x je godina, a nezavisna varijabla y je logaritamski transformisana stopa mortaliteta. U modelu je sprovedena logaritamska transformacija stopa i izračunate su standardne greške na temelju binomne aproksimacije. Ova metoda koristi statistički algoritam za definisanje regresione linije koja najbolje odgovara podacima o mortalitetu kroz vrijeme određujući koliko, ukoliko ih ima, tačaka spajanja treba koristiti za određivanje vremenskih tačaka značajnih promjena trenda. Analiza je započela s minimalnim brojem tačaka spajanja (npr. 0 tačaka spajanja) i testirala je jesu li jedna ili više tačaka spajanja značajne.

Joinpoint regresija koristi niz testova permutacije (s 4499 nasumično odabranih skupova podataka) kako bi se osigurala spojena, ravna linija između promjena trenda (tačaka spajanja) i procijenile promjene između tačaka spajanja (36).

Joinpoint program izračunava trendove, počevši s minimalnom tačkom spajanja od 0 (koja predstavlja ravnu liniju), nakon čega slijedi test (Monte Carlo permutacija) za statističku značajnost promjena nakon dodavanja više tačaka spajanja zajedno s njihovim 95% IP. Ovaj program uklapa pravolinijske segmente na logaritamsko-linearnoj ljestvici u podatke o mortalitetu, koji se susreću u tačkama spajanja, gdje se stopa mijenja, povećava ili smanjuje. Svaka tačka spajanja označava statistički značajnu promjenu trenda. Izrađen je segment između tačaka spajanja, a gradijent je izračunat za svaki segment. Program pretpostavlja da su slučajne greške u regresionom modelu nekorelirane i procjenjuje regresione koeficijente uobičajenim metodom najmanjih kvadrata (37).

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

Od svih modelovanih rješenja koje nudi program za joinpoint regresiju, bira se najpodesniji model za analizirane podatke. Konačni odabrani model je najekonomičniji, najbolji od svih, s procijenjenom godišnjom postotnom promjenom (*eng. Estimated Average Percentage Change – EAPC*) temeljenom na trendu unutar svakog otkrivenog segmenta (36).

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

Kako bi se sprovedla regresiona analiza trenda s prekidnim tačkama, najprije je izvršena logaritamska transformacija standardizovanih stopa u odnosu na prirodni logaritam i binomnom aproksimacijom izračunate odgovarajuće standardne greške. *APC* je izračunata uz pomoć transformisanih standardizovanih stopa i povezanih standardnih grešaka kao postotna promjena stopa uz pretpostavku konstantne stope tokom posmatranog vremenskog intervala.

Za izračunavanje podataka o trendu regresiona linija je prilagođena prirodnom logaritmu standardizovanih stopa u linearnom modelu oblika $y = \alpha + \beta x + \varepsilon$, gdje je $y = \ln(\text{stopa})$ logaritamski transformisana dobno-standardizovana stopa kao zavisna varijabla, a x = kalendarska godina kao nezavisna varijabla, α : konstanta, β : regresioni koeficijent, i ε : slučajna greška.

Godišnja postotna promjena procijenjena je pomoću regresionog koeficijenta i izračunata je prema sljedećoj formuli $APC_i = ((\exp(\beta_i) - 1)) \times 100$ gdje β_i predstavlja nagib segmenta trenda i izražen je kao postotak. Nakon dobijanja *APC- α* , softver je cijeli posmatrani vremenski interval podijelio u najviše šest segmenata koji su određeni brojem joinpointa koji su zadati na početku analize i pripisao težinu svakom segmentu koja odgovara njihovoj dužini u odnosu na cijeli vremenski interval. Ovo je omogućilo izračunavanje *AAPC*, koja je sažeta mjera trenda u unaprijed određenom fiksnom interval. Izračunavanje *AAPC* omogućuje korišćenje jednog broja za opisivanje prosječnih *APC*-ova u razdoblju od više godina. *AAPC* je izračunat kao

geometrijski ponderirani prosjek ugaonih koeficijenata linije regresije s težinama koje su ekvivalentne dužini svakog segmenta tokom navedenog vremenskog intervala koji se izračunava kao ponderirani prosjek *APC*-ova iz joinpoint modela. Budući da *AAPC* uzima u obzir ponderiranje i nagib svakog segmenta, *AAPC* je korišćen za određivanje opsega i smjera trenda, što ovoj studiji omogućuje procjenu vremenskih obrazaca stopa smrtnosti od malignih tumora za tridesetogodišnji vremenski period.

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

Trend stopa smrtnosti zavisi od vrijednosti *EAPC*-a i njegovih 95% IP. Pojava joinpointa označava značajnu promjenu u trendu, a *APC* i odgovarajući 95% IP izračunavaju se iz svakog pojedinačnog trenda korišćenjem generalizovanih linearnih modela uz pretpostavku Poasonove raspodele. Vrijednosti *APC* koje su bile statistički značajne upućivale su na vremensku promjenu trenda mortaliteta tokom vremenskog razdoblja. Pozitivna vrijednost *AAPC* ukazuje na uzlazni smjer trenda, a značajnost trenda određena je njegovim 95% IP (trend nije bio značajan ako se 95% IP preklapa s nulom). Stope su u silaznom trendu kada su *EAPC* i gornja granica 95% IP negativni. Kada je *EAPC*-a i donja granica njegovog IP od 95% bili > 0 , smatrano je da stope imaju rastući trend tokom navedenog perioda. Nasuprot tome, kada su procjena *EAPC*-a i gornja granica njegovog IP od 95% bili < 0 , stope su bile u opadajućem trendu. U ostalim slučajevima, trend stopa je smatran stabilnim tokom razdoblja ispitivanja.

Za zaključivanje izabran je nivo značajnosti $p \leq 0.05$. U opisivanju trendova, pojmovi „značajno povećanje” ili „značajno smanjenje” označavaju da je nagib trenda bio statistički značajan ($P < 0.05$). Za trendove koji nijesu statistički značajni ($p > 0.05$), korišćen je izraz „stabilan” (*EAPC* između -0.5% do 0.5%), „statistički neznajno povećanje ili porast” (*EAPC* $> 0.5\%$) i „statistički neznajno smanjenje” (*EAPC* $< -0.5\%$) (36, 338).

Lerman's Grid Search Method korišćen je za stvaranje fine mreže svih mogućih lokacija za joinpointse (tačke spajanja) određene podešavanjem i za određivanje zbira kvadrata greške na svakoj od njih. Takođe ovaj metod je omogućio prilagođavanje joinpoint regresione linije gdje se procjene tačaka spajanja pojavljuju na diskretnim tačkama mreže i za određivanje najboljeg uklapanja za svaki pojedinačni model. Program je započeo s najmanje nultom tačkom spajanja

i testiran je kako bi se utvrdilo jesu li jedna ili više tačaka spajanja statistički značajne (do najviše pet tačaka spajanja koje su dopuštene za svaki model) (35).

Minimalni broj opservacija za broj tačaka od krajeva vremenske serije do prvog joinpointsa podešen je na 3, a minimalni broj opservacija između joinpointsa podešen je na 4. Broj joinpointsa je podešen između 0 i 5.

Monte Carlo test permutacije korišćen je za testiranje značajnosti i odabir najboljih joinpoint modela s ukupnim nivoom značajnosti od 0.05 i 4499 nasumično odabranih skupova podataka. Koristeći ovu tehniku procijenjeni su brojevi i lokacije prelomnih tačaka (joinpointsa), s najbolje prilagođenim modelima za trendove smrtnosti analiziranih malignih tumora (36).

Specifična procedura (test uporedivosti) je korišćena kako bi se uporedile dvije funkcije regresije segmentirane linije. Glavni cilj testa uporedivosti bio je da se uporede dva skupa podataka trenda prema polu čije su srednje funkcije predstavljene joinpoint regresijom. Specifični interesi su bili da se testira (i) da li su dvije funkcije segmentirane regresije bile paralelne (test paralelizma) (339).

U joinpoint regresiji, osim stopa, ispitivan je i trend kretanja broja slučajeva smrti za isti vremenski period i za iste posmatrane maligne tumore.

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

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

Podaci za stope predstavljaju jednu vremensku seriju podataka i ako se napravi garfički prikaz stopa u odnosu na godine na ukupnom nivou, po polu i po dobnim grupama vidi se da je taj

odnos linearan pa se može predstaviti jednačinom linearnog trenda $y = a + bx$, gdje je b priraštaj iz godine u godinu. Za ocjenu jednačine linearnog trenda korišćena je metoda linearne regresije koja je urađena u statističkom paketu SPSS 26. Za zaključivanje izabran je nivo značajnosti od 0.05.

Rezultati analiza prikazani su tabelarno i grafički.

Za grafičku vizuelizaciju trenda za posmatrani period korišćene su metode joinpoint regresije. Takođe podaci su importovani u Microsoft Excel 2013 za manipulaciju podacima i prikaz najučestalijih malignih tumora po smrtnosti po godinama i najopterećenijih dobnih grupa po tumorima. Grafik dobijen joinpoint regresionom analizom nam je omogućio da vidimo kako su se promjene kretale u segmentima posmatranog perioda i da nam prikaže joinpointe, tačke u kojima se javila promjena u kretanju trenda.

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

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

Kako su korišćeni zvanični, objavljeni nacionalni podaci, nije bila potrebna dozvola Etičkog komiteta. Takođe, podaci su korišćeni u zbirnom formatu, bez identifikacije ili štete po pojedince koji su učestvovali u ovoj studiji. Ovo je sekundarna analiza onlajn dostupnih podataka, te stoga informisani pristanak nije bio nepotreban.

4 REZULTATI

4.1 Rezultati za maligni tumor jednjaka

Između 1990. i 2018. godine bilo je 353 slučaja smrti uzrokovanih malignim tumorom jednjaka (78.5% muškarci, 21.5% žene). Prosječan broj umrlih godišnje bio je 12.0 za ukupni nivo, 9.6 za muškarce i 2.6 za žene. Prosječna starosno-standardizovana stopa iznosila je 1.3 smrtna slučaja na 100,000 stanovnika sa značajno većom stopom kod muškaraca (2.3/100,000 kod muškaraca, 0.5/100,000 kod žena) (Tabela 4.1.1). Joinpoint regresiona analiza je pokazala povećanje stope smrtnosti kod muškaraca i ukupnog nivoa (Tabela 4.1.1, Grafikon 4.1.1), kao i za starosne grupu 65–74 za iste kategorije koje nije bilo statistički značajno. Za druge kategorije (žene i druge starosne grupe), joinpoint regresija nije mogla da se sprovede zbog malih vrijednosti za stope (Tabela 4.1.1)

Međutim, joinpoint regresija za broj slučajeva otkriva da se broj slučajeva značajno povećava s prosječnom godišnjom procentualnom promjenom od 2.6% za ukupan nivo [$AAPC$ (95% IP)=2.6% (1.0–4.2); $p=0.002$] na račun porasta kod muškaraca koji je u prosjeku iznosio 2.6% godišnje [$AAPC$ (95% IP) =2.6% (1.2–4.1); $p=0.001$] (Tabela 4.1.1, Grafikon 4.1.2)

Za procjenu značaja promjena kada se radi o malom broju slučajeva, Poasonova regresija je pogodniji metod. Rezultati dobijeni ovom metodom ukazuju da je u posmatranom periodu došlo do značajnog povećanja broja slučajeva, kako na ukupnom nivou [β (95% IP)=0.028 (0.015–0.040); $p<0.001$], tako i za muškarce [β (95% IP)=0.026 (0.012–0.041); $p<0.001$] i za žene [β (95%IP)=0.033 (0.005–0.060); $p=0.019$] (Tabela 4.1.1)

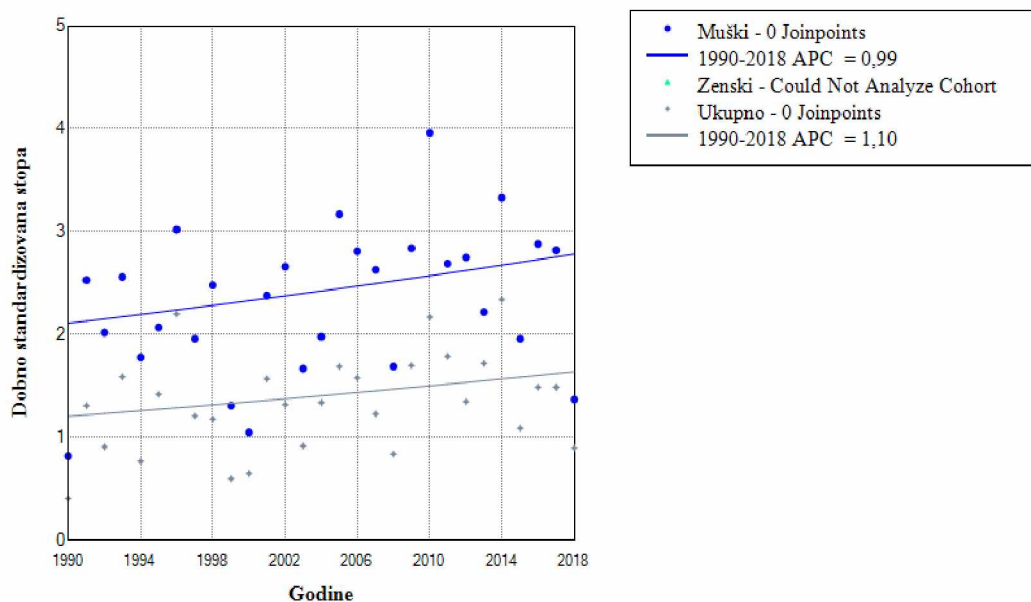
Najveći procenat umrlih od malignog tumora jednjaka imaju starosne grupe 55–64 i 65–74 godine, s 30.6% i 31.4% redom (Grafikon 4.1.3). Joinpoint regresiona analiza je utvrdila statistički značajno povećanje broja smrtnih slučajeva kod muškaraca u ovim starosnim grupama s prosječnim godišnjim povećanjem od 2.2% i 3.1% redom. Najveći porast ukupnog broja slučajeva uočen je u starosnoj grupi od 75–84 godine, s prosjekom od 5% godišnje [$AAPC$ (95% IP)=5% (2.3–7.7); $p=0.001$] (Tabela 4.1.1). Nije bilo ni jedne vremenske tačke u kojoj je došlo do statistički značajnog preokreta u kretanju i stope mortaliteta i broja umrlih od malignog tumora jednjaka.

Tabela 4.1.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora jednjaka u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C15	Joinpoint regresija za broj slučajeva	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova za broj slučajeva smrti	Broj slučajeva smrti	Stopa smrtnosti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeak \pm SD		
Muški	2.6* (1.2–4.1)	0.9 (-0.2–2.5)	0.027 (-0.003–0.058)	0.026* (0.012–0.041)	9.6 \pm 3.6	2.3 \pm 0.7	277
25–34							2
35–44							6
45–54			0.743 (-1.043–2.530)	0.030 (-0.013–0.073)	1.7 \pm 1.6	42.6 \pm 39.0	49
55–64	2.2* (0.4–4.1)		1.468 (-0.430–3.368)	0.028* (0.003–0.053)	3.1 \pm 1.5	96.9 \pm 42.8	90
65–74	3.1* (1.2–5.0)	1.6 (-0.9–4.1)	2.291 (-0.462–5.046)	0.031* (0.005–0.057)	2.9 \pm 1.4	143.5 \pm 62.5	86
75–84			-0.295 (-5.872–5.282)	0.034 (-0.005–0.074)	1.2 \pm 1.2	137.9 \pm 120.3	36
85+							8
Ženski	1.8 (-1.2–5.0)		0.008 (-0.011–0.028)	0.033* (0.005–0.060)	2.6 \pm 2.1	0.5 \pm 0.4	76
25–34							0
35–44							3
45–54			0.192 (-0.621–1.007)	0.025 (-0.040–0.091)	0.4 \pm 0.7	10.9 \pm 17.6	13
55–64			0.143 (-1.036–1.324)	0.017 (-0.038–0.073)	0.6 \pm 0.9	17.2 \pm 25.5	18
65–74			0.636 (-1.074–2.348)	0.026 (-0.021–0.074)	0.9 \pm 0.9	32.4 \pm 37.3	25
75–84							14
85+							3
Ukupno	2.6* (1.0–4.2)	1.1 (-0.5–3.2)	0.019 (-0.001–0.039)	0.028* (0.015–0.040)	12.2 \pm 4.9	1.3 \pm 0.5	353
25–34							2
35–44							9
45–54	3.0 (-0.6–6.7)		0.473 (-0.582–1.530)	0.029 (-0.010–0.070)	2.1 \pm 1.9	26.6 \pm 23.1	62
55–64	2.1 (-0.1–4.3)		0.839 (-0.365–2.045)	0.026* (0.003–0.049)	3.7 \pm 1.9	55.2 \pm 26.9	108
65–74	2.8* (1.0–4.6)	1.9 (-0.3–4.3)	1.462 (-0.059–2.865)	0.030* (0.007–0.052)	3.8 \pm 1.7	81.2 \pm 32.7	111
75–84	5.0* (2.3–7.7)		1.442 (-0.873–3.758)	0.050* (0.015–0.085)	1.7 \pm 1.5	72.7 \pm 51.4	50
85+							11

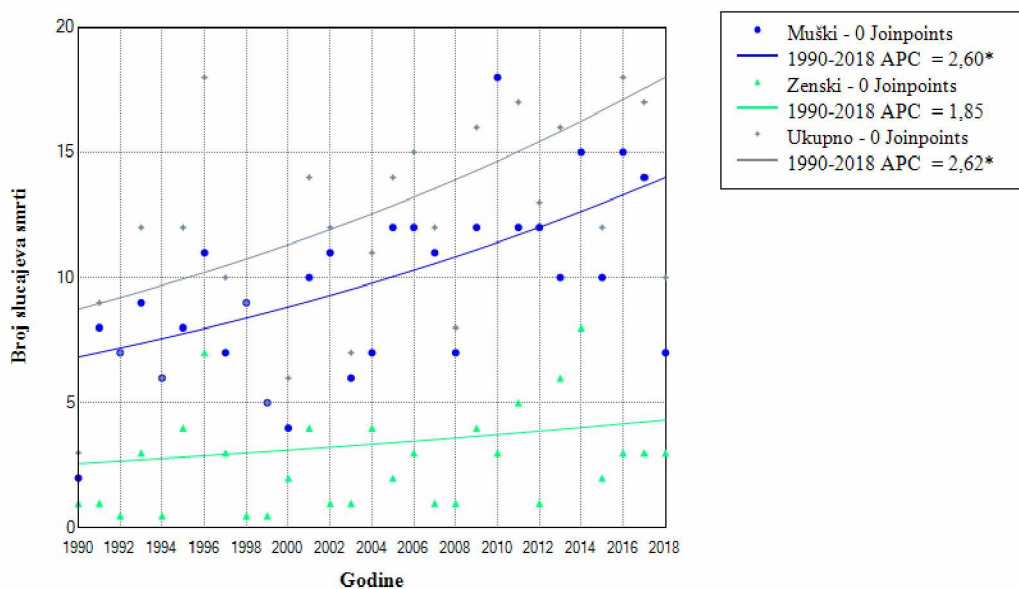
AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za p vrijednost <0.05 .

Trend umiranja od malignog tumora jednjaka u Crnoj Gori

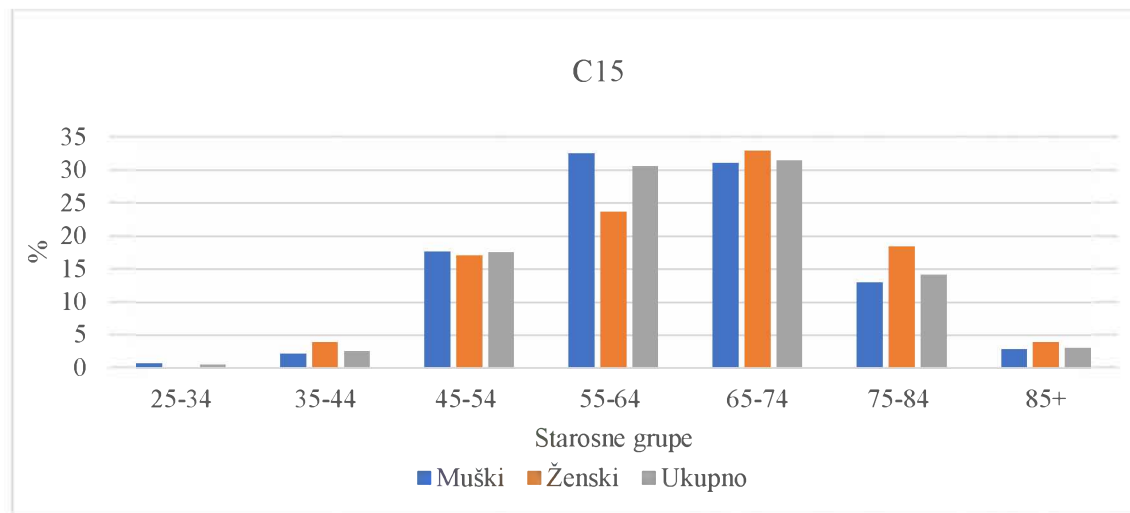


Grafikon 4.1.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora jednjaka u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena.

Trend umiranja od malignog tumora jednjaka u Crnoj Gori



Grafikon 4.1.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora jednjaka u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *-APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05.



Grafikon 4.1.3. Smrtnost od malignog tumora jednjaka u Crnoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.2 Rezultati za maligni tumor želuca

Za posmatrani period od 1990. do 2018. godine registrovano je ukupno 1180 slučajeva smrti od malignog tumora želuca (65.2% muškarci, 34.8% žene). Prosječan broj umrlih godišnje bio je 40.7 za ukupan nivo, 26.6 za muškarce i 14.7 za žene. Prosječna starosno-standardizovana stopa bila je 4.4 smrti/100,000 sa skoro 2.5 puta većom stopom kod muškaraca (6.4/100,000) nego kod žena (2.7/100,000) (Tabela 4.2.1).

Joinpoint regresija otkriva statistički značajno smanjenje starosno-standardizovane stope za ukupan nivo, u prosjeku za 1.4% godišnje [*AAPC* (95% IP)=-1.4% (-2.4–(-0.4)); *p*=0.007], usljed smanjenja starosno-standardizovane stope kod muškaraca s prosječnom godišnjom promjenom od -1.8% [*AAPC* (95% IP)=-1.8% ((-2.9)–(-0.6)); *p*=0.003], dok su kod žena stope stabilne (*p*=0.565) (Tabela 4.2.1, Grafikon 4.2.1).

Rezultati za starosne grupe ukazuju da je registrovani pad na ukupnom nivou i kod muškaraca posljedica trenda opadanja uzrasno-specifičnih stopa za starosnu grupu 55–64 u prosjeku godišnje za 2% i među muškarcima [*AAPC* (95% IP)=-2% ((-3.8)–(-0.1)); *p*=0.035] i za ukupan nivo [*AAPC* (95% IP)=-2% ((-3.7)–(-0.3)); *p*=0.026].

Paralelizam u trendovima po polu nije dokazan [*AAPC* razlika (95% IP)=-1.4% ((-3.1)–(0.3)); *p*=0.112]. Registrovane promjene jointpoint regresijom (Tabela 4.2.1) u broju slučajeva u vidu opadajućeg trenda za starosne grupe 35–44 [*AAPC* (95% IP)=-0.4% ((-6.3)–(-1.6)); *p*=0.002] i 45–54 [*AAPC* (95% IP)=-3.1% ((-5.0)–(-1.2)); *p*=0.003] i trenda rasta u starosnoj grupi 75–84 [*AAPC* (95% IP) =3.9% (1.4–6.3); *p*=0.003] kod muškaraca dovele su do sličnih promjena u istim starosnim grupama na ukupnom nivou, ali nijesu dovele do značajnijih promjena u broju umrlih od raka želuca za posmatrani period za ukupan nivo kod muškaraca [*AAPC* (95% IP)=-0.03% (-1.1–1.1); *p*=0.960] ni kod žena [*AAPC* (95% IP) =1.0% (-0.5–2.4), *p*=0.173], niti kod cijele populacije [*AAPC* (95% IP)=0.3% (-0.7–1.3); *p*=0.511] (Grafikon 4.2.2). Promjene na ukupnim nivoima nijesu dokazane ni Poasonovom regresijom (Tabela 4.2.1).

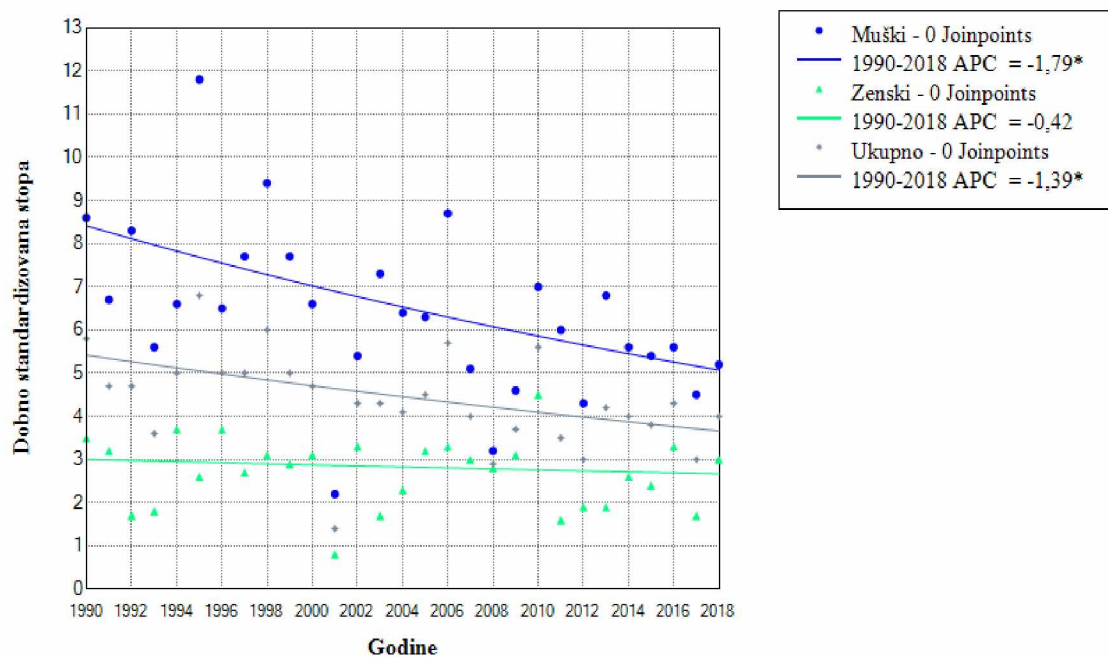
Među onima koji su umrli od raka želuca skoro trećina je bila starosti 65–74 (29%), skoro četvrtina je pripadala starosnoj grupi 55–64 (24.7%) i skoro četvrtina starosnoj grupi 75–84 (23.1%), a ne mali procenat zabilježen je u starosnoj grupi 35–44 godine (11.9%) (Tabela 4.2.1, Grafikon 4.2.3). Joinpoint regresija nije otkrila ni jednu tačku u vremenu u kojoj je došlo do značajne promjene trenda umiranja od malignog tumora želuca u Crnoj Gori, ni za starosno-standardizovane stope, niti za broj slučajeva za sve proučavane kategorije.

Tabela 4.2.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora želuca u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C16	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC* (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeak \pm SD		
Muški	-0.03 (-1.1–1.1)	-1.8* (-2.9–(-0.6))	-0.111* (-0.188–(-0.034))	<0.001 (-0.007–0.009)	6.4 \pm 1.9	26.6 \pm 6.7	770
0–4							1
5–14							0
15–24							2
25–34							7
35–44	-0.4* (-6.3–(-1.6))		-0.13* (-0.227–(-0.033))	-0.043* (-0.090–(-0.004))	1.2 \pm 1.0	2.5 \pm 2.4	32
45–54	-3.1* (-5.0–(-1.2))		-0.441* (-0.626–(-0.256))	-0.036* (-0.061–(-0.010))	3.3 \pm 1.7	8.9 \pm 5.5	96
55–64	-0.7 (-2.6–1.4)	-2* (-3.8–(-0.1))	-0.446* (-0.996–(-0.104))	-0.003 (-0.024–0.017)	7.9 \pm 3.9	24.8 \pm 12.4	229
65–74	0.2 (-1.6–2.2)	-1.2 (-3.4–0.6)	-0.501 (-1.191–0.188)	0.002 (-0.013–0.017)	7.6 \pm 3.2	37.7 \pm 15.4	222
75–84	3.9* (1.4–6.3)		0.638 (-0.751–2.027)	0.040* (0.020–0.059)	5.4 \pm 3.4	58.1 \pm 30.4	156
85+	-0.9 (-3.6–2.0)		-0.047 (-2.697–2.603)	0.002 (-0.046–0.052)	0.9 \pm 0.9	47.4 \pm 57.1	25
Ženski	1.0 (-0.5–2.4)	-0.4 (-1.8–1.0)	-0.012 (-0.05–0.025)	0.010 (-0.001–0.021)	2.7 \pm 0.8	14.1 \pm 4.7	410
0–4							0
5–14							0
15–24							2
25–34							6
35–44	-1.7 (-4.4–1.1)		-0.052 (-0.182–0.078)	-0.006 (-0.047–0.033)	1.4 \pm 1.2	2.9 \pm 2.8	37
45–54	0.2 (-2.4–2.8)		-0.003 (-0.134–0.128)	0.015 (-0.020–0.052)	1.6 \pm 1.1	3.8 \pm 2.8	44
55–64	-2.4 (-4.8–0.1)		-0.175 (-0.376–0.026)	-0.018 (-0.047–0.011)	2.2 \pm 1.5	6.3 \pm 4.6	63
65–74	2.6* (0.1–5.1)		0.1806 (-0.218–0.579)	0.023* (0.001–0.044)	4.1 \pm 2.5	15.6 \pm 8.7	120
75–84	2.4* (0.1–4.9)		0.1818 (-0.567–0.931)	0.028* (0.006–0.050)	4.0 \pm 2.4	29.3 \pm 16.2	117
85+	4.0 (-6.5–15.6)		-0.178 (-1.271–0.913)	0.002 (-0.049–0.055)	0.7 \pm 0.8	21.6 \pm 23.6	21
Ukupno	0.3 (-0.7–1.3)	-1.4* (-2.4–(-0.4))	-0.056* (-0.10–(-0.010))	0.003 (-0.002–0.010)	4.4 \pm 1.1	40.7 \pm 9.1	1180
0–4							1
5–14							0
15–24							4
25–34							13
35–44	-3.6* (-6.1–(-1.0))		-0.091 (-0.180–(-0.001))	-0.036* (-0.065–(-0.007))	2.4 \pm 1.8	2.7 \pm 2.1	69
45–54	-1.8* (-3.3–(-0.2))		-0.213* (-0.314–(-0.110))	-0.022* (-0.042–(-0.00))	4.8 \pm 1.9	6.3 \pm 2.8	140
55–64	-0.8 (-2.7–1.1)	-2* (-3.7–(-0.3))	-0.290* (-0.603–(-0.021))	-0.006 (-0.026–0.013)	10.0 \pm 4.6	15.1 \pm 7.2	292
65–74	1.1 (-0.8–3.0)	-0.2 (-2.6–1.6)	-0.100 (-0.556–0.355)	0.009 (-0.003–0.022)	11.7 \pm 4.9	25.3 \pm 9.9	342
75–84	3.1* (1.1–5.1)	0.5 (-1.3–2.3)	0.4069 (-0.352–1.166)	0.034* (0.020–0.049)	9.4 \pm 4.7	40.8 \pm 16.7	273
85+	-0.4 (-2.9–2.2)		-0.172 (-1.419–1.074)	-0.007 (-0.042–0.026)	1.6 \pm 1.3	30.6 \pm 26.9	46

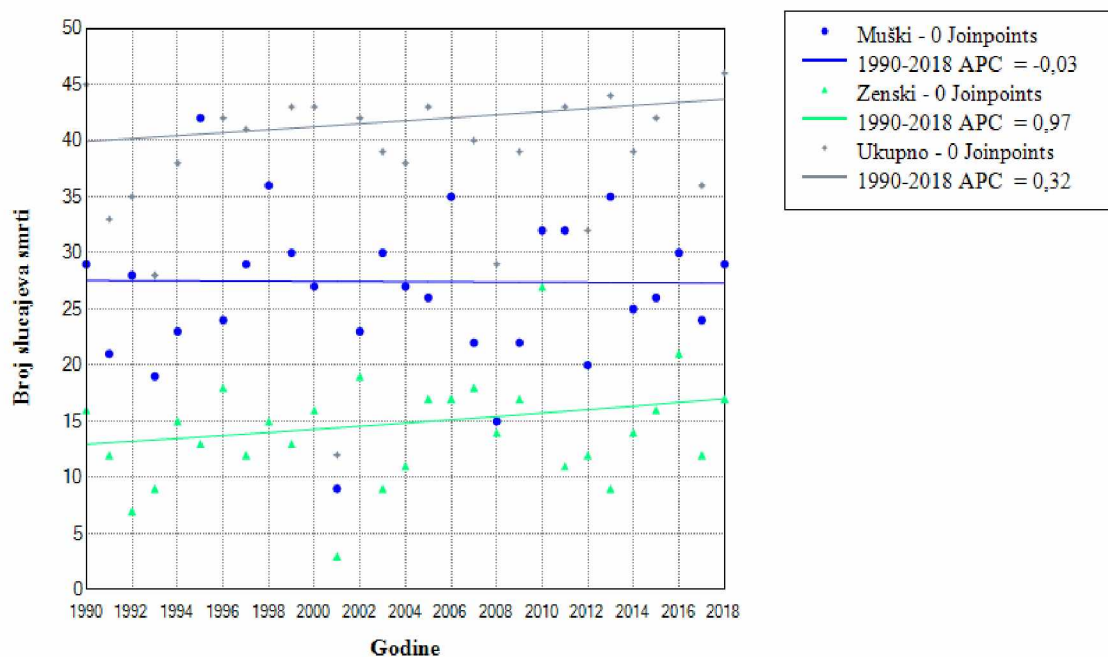
AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za p vrijednost <0.05.

Trend umiranja od malignog tumora želuca u Crnoj Gori

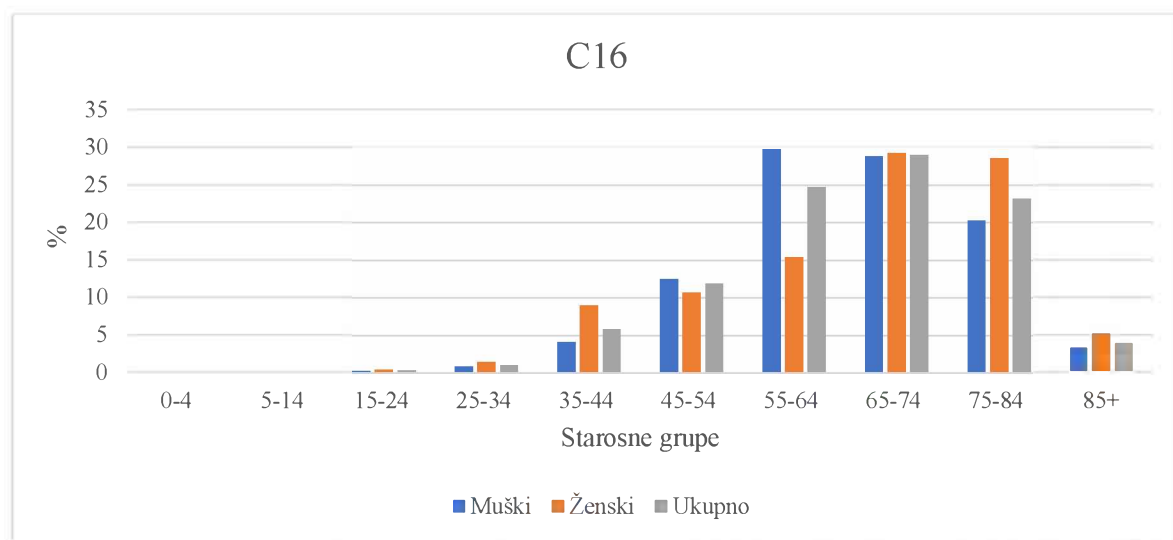


Grafikon 4.2.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora želuca u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC-Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05.

Trend umiranja od malignog tumora želuca u Crnoj Gori



Grafikon 4.2.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora želuca u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena.



Grafikon 4.2.3. Smrtnost od malignog tumora želuca u Cerknoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.3 Rezultati za maligni tumor debelog crijeva

U Crnoj Gori u periodu od 1990–2018. od kolorektalnog tumora umrlo je ukupno 2078 osoba (53.9% muškarci, 41.3% žene) (Tabela 4.3.1), što ga čini trećim tumorom po smrtnosti od tumora na ukupnom nivou (treće kod žena, drugo kod muškaraca). Prosječan broj umrlih po godini za ukupni nivo je 71.7 (42.1 kod muškaraca, 29.6 kod žena), a prosječna dobno-standardizovana stopa 7.2/100,000 (9.5/100,000 kod muškaraca, 5.3/100,000 kod žena). Stope su 1.3 puta veće kod muškaraca (Tabela 4.3.1).

Joinpoint regresijom se ne otkrivaju tačke u vremenu u kojima je došlo do nagle promjene trenda. Stope umiranja, kao i broj slučajeva smrti od kolorektalnog tumora konstantno rastu ($p < 0.05$) i za ukupni nivo i za muškarce i za žene, s prosječnom procentualnom godišnjom promjenom za stope redom *AAPC* (95% IP): 2.6% (1.9–3.2), 2.6% (1.8–3.5); 2.3% (1.3–3.3) (Tabela 4.3.1, Grafikon 4.3.1), i za broj slučajeva redom: 4.2% (3.5–4.9), 4.3% (3.3–5.3), 4.3% (3.2–5.5) (Tabela 4.3.1, Grafikon 4.3.2).

Zabrinjavajuće je što smrtnih slučajeva imamo i kod mlađe populacije, starosti 15–24 (tri slučaja smrti za posmatrani period), 25–34 (17 slučajeva), 35–44 godine (36 slučajeva) (Tabela 4.3.1). Od svih umrlih najviše je onih starosti 65–74 (33.0%), zatim starosti 75–84 godine (25.0%) i starosti 55–64 (22.0%) (Tabela 4.3.1, Grafikon 4.3.3).

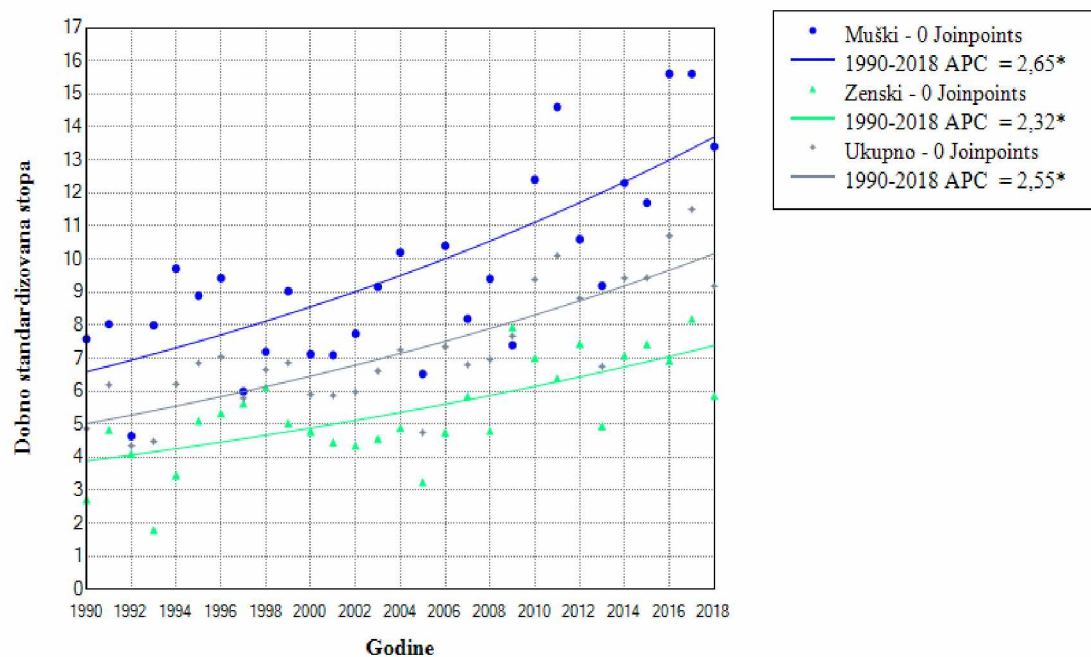
Joinpoint regresija otkriva rast stopa za dobne grupe 45–54, 65–74 i 75–84 sa statistički značajnim prosječnim procentualnim godišnjim porastom i 95% intervalima povjerenja redom *AAPC* (95% IP): 2.5% (0.2–4.8), 2.9% (1.4–4.5), 3.5% (2.5–4.5). Linearna regresija otkriva i porast stopa u starosnoj grupi 85+ (β (95% IP): 5.736 (3.655–7.816)). Za broj slučajeva smrti joinpoint regresijom registruje se statistički značajan porast u svim dobnim grupama starijim od 45 godina i za ukupni nivo i po polu, što potvrđuje i Poasonova regresija, a statistički parametri su detaljno prikazani u Tabeli 4.3.1.

Tabela 4.3.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora debelog crijeva u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C18-21	Joinpoint regresija za broj slučajeva	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeck±SD		
Muški	4.3*(3.3–5.3)	2.6*(1.8–3.5)	0.240*(0.152–0.329)	3.740*(3.370–4.120)	9.5±2.8	42.1±18.5	1220
15–24							1
25–34					0.9±1.4	0.4±0.6	12
35–44	-1.3 (-4.2–1.8)		-0.028 (-0.141–0.086)	0.129 (-0.212–0.470)	2.6±2.5	1.1±1.1	33
45–54	3.1* (0.0–6.3)		0.138 (-0.124–0.399)	1.420* (1.241–1.599)	10.4±5.8	4.1±2.3	120
55–64	2.3* (0.7–3.9)	0.9 (-0.6–2.4)	0.322 (-0.099–0.744)	2.323* (2.209–2.437)	31.6±9.5	10.2±3.9	296
65–74	5.1* (2.2–8.0)	3.4* (0.4–6.5)	2.182* (0.995–3.368)	2.614* (2.516–2.713)	65.6±31.6	13.7±7.3	396
75–84	6.6* (5.0–8.3)	3.3* (1.7–4.9)	3.791* (1.860–5.722)	2.326* (2.213–2.446)	105.7±52.7	10.2±7.6	297
85+	7.2* (3.8–10.7)		8.048* (4.474–11.622)	0.807* (0.564–1.051)	11.1±103.1	2.2±2.6	65
Ženski	4.3* (3.2–5.5)	2.3* (1.3–3.3)	0.130* (0.080–0.180)	3.390* (3.020–3.760)	5.3±1.5	29.6±11.3	858
15–24							2
25–34							5
35–44					1.8±2.2	0.8±0.9	23
45–54	4.5* (1.0–8.1)		0.236* (0.024–0.447)	0.881* (0.647–1.115)	5.9±4.9	2.4±2.1	70
55–64	2.3* (-0.2–4.9)	1.2 (-1.2–3.7)	0.116 (-0.204–0.435)	1.757* (1.605–1.908)	16.4±6.9	5.8±2.5	168
65–74	3.9* (2.4–5.5)	2.6* (1.1–4.1)	0.976* (0.388–1.563)	2.333* (2.220–2.446)	38.9±15.1	10.3±4.5	299
75–84	6.4* (4.4–8.5)	3.9* (1.8–6.0)	1.733* (0.851–2.615)	2.062* (1.932–2.192)	55.3±24.1	7.9±4.4	228
85+	1.1* (-10.1–13.6)		4.309* (2.183–6.436)	0.776* (0.529–1.023)	63.9±58.7	2.2±2.1	63
Ukupno	4.2* (3.5–4.9)	2.6* (1.9–3.2)	0.179* (0.129–0.229)	4.270* (3.90–4.640)	7.2±1.9	71.7±28.2	2078
15–24							3
25–34					0.6±0.8	0.6±0.7	17
35–44	-1.6 (-4.9–1.9)		-0.031 (-0.107–0.045)	-0.658 (-0.396–0.920)	2.2±1.7	1.9±1.5	56
45–54	3.6* (1.2–6.0)	2.5* (0.2–4.8)	0.190* (-0.001–0.382)	1.880* (1.738–2.022)	8.1±4.4	6.5±3.7	190
55–64	2.2* (1.1–3.3)	1.0 (-0.0–2.0)	0.225 (-0.004–0.454)	2.773* (2.682–2.864)	23.6±5.3	16.0±4.9	464
65–74	4.4* (3.0–5.8)	2.9* (1.4–4.5)	1.527* (0.872–5.182)	3.177* (3.102–3.251)	50.7±19.2	23.9±10.5	695
75–84	6.4* (5.3–7.5)	3.5* (2.5–4.5)	2.661* (1.802–3.520)	2.896* (2.811–2.982)	75.3±29.3	18.1±10.9	525
85+	8.8 (-3.8–23.1)		5.736* (3.655–7.816)	1.485* (1.311–1.658)	81.2±66.3	4.4±4.1	128

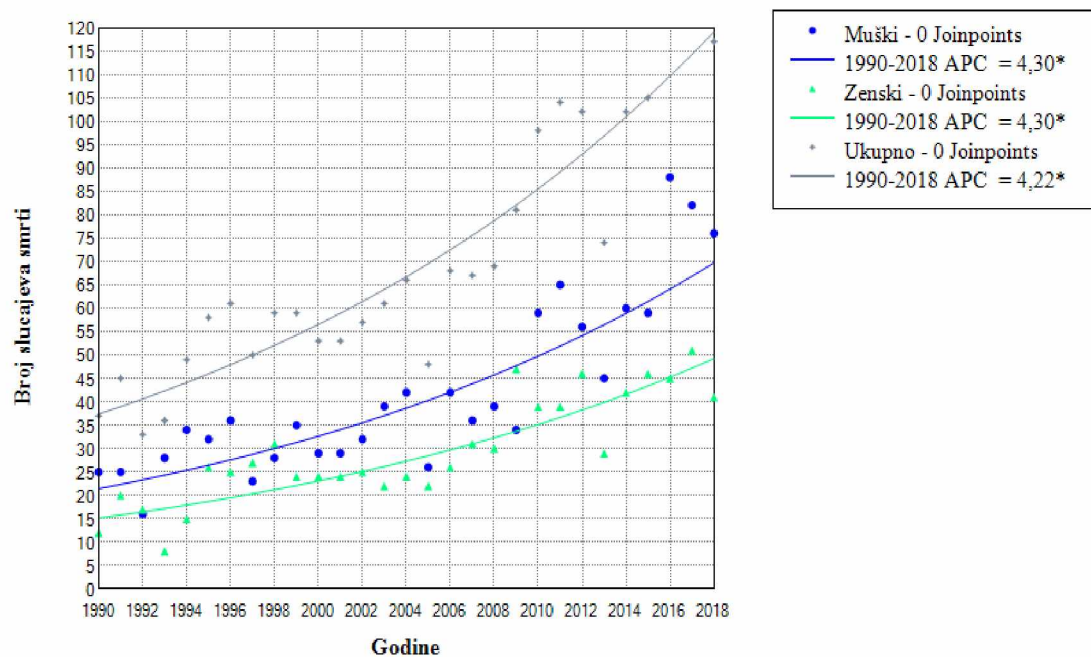
AAPC-Average Annual Percentage Change-prosječna procentualna godišnja promjena, β -regresioni koeficijent, IP-interval povjerenja, SD-standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.

Trend umiranja od malignog tumora debelog crijeva u Crnoj Gori

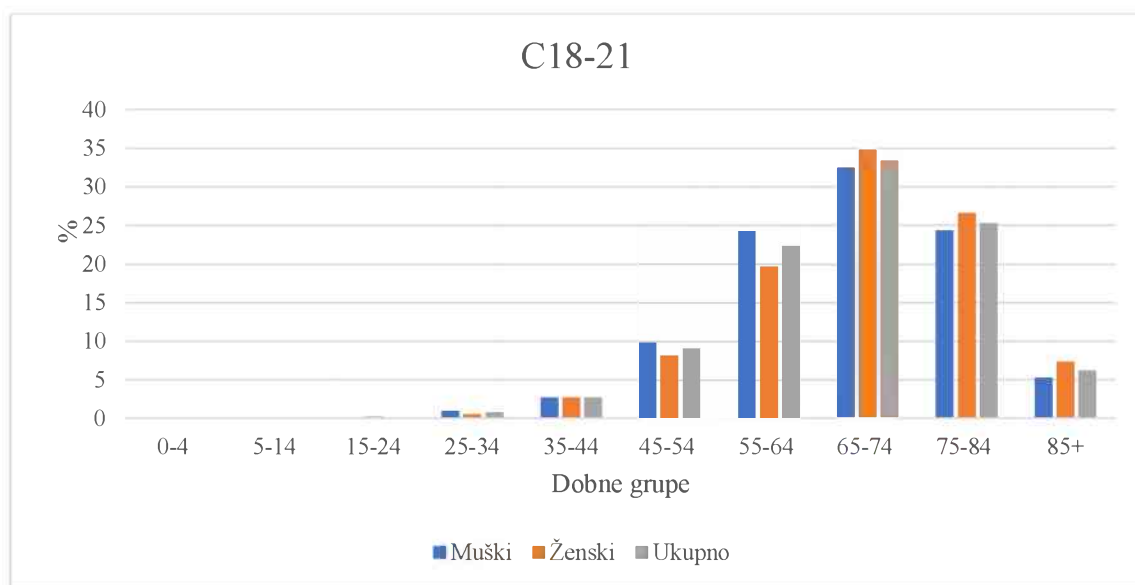


Grafik 4.3.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora debelog crijeva u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05

Trend umiranja od malignog tumora debelog crijeva u Crnoj Gori



Grafikon 4.3.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora debelog crijeva u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.3.3. Smrtnost od malignog tumora debelog crijeva u Cmoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.4 Rezultati za maligni tumor jetre

Od 1990–2018. godine, maligni tumor jetre je odnio živote 1096 osoba u Crnoj Gori (58.5% muškarci i 41.5% žene) (Tabela 4.4.1), što ga svrstava na sedmi po učestalosti tumor u vezi sa smrtnošću od malignih tumora u Crnoj Gori u posmatranom periodu. Ukupan prosječan broj umrlih godišnje bio je 37.8 (22.1 kod muškarca, 15.7 kod žena), a prosječna dobno-standardizovana stopa bila je 3.8/100,000 (5.1/100,000 kod muškarca, 2.8/100,000 kod žena). Kod muškaraca, starosno-standardizovane stope mortaliteta bile su 1.4 puta veće (Tabela 4.4.1). Joinpoint regresija nije otkrila nikakve promjene u trendu. Trend mortaliteta je bio konstantan, bez značajnog povećanja ili smanjenja stope mortaliteta kako na ukupnom nivou tako i prema polu (Tabela 4.4.1, Grafikon 4.4.1). Joinpoint regresijom registrovano je povećanje stope mortaliteta samo za starosnu grupu 75–84 u proseku od 1.8% godišnje [*AAPC* (95% IP): 1.8% (0.3–3.3); $p=0.020$]. (Tabela 4.4.1). Koristeći linearnu regresiju, utvrđeno je povećanje stope mortaliteta u grupi 85+, ali i smanjenje stope mortaliteta u grupi od 55–64 godine za muškarce i na ukupnom nivou, kao i u grupi od 35–44 godine za žene i na ukupnom nivou (Tabela 4.4.1).

Međutim, broj slučajeva je značajno porastao na ukupnom nivou u proseku za 1.4% godišnje [*AAPC* (95% IP): 1.4% (0.5–2.3); $p=0.004$], a kod žena za 1.9% godišnje [*AAPC* (95% IP): 1.9% (0.8–3.1); $p=0.002$] (Grafikon 4.4.2). Kod muškaraca nije došlo do promjene u broju slučajeva na ukupnom nivou, ali je registrovan porast broja slučajeva u starosnoj grupi 75–84 godine u prosjeku za 4.4% godišnje. Sličan porast za ovu starosnu grupu je i kod žena (4%). Ovo je rezultiralo prosječnim povećanjem od 4.6% u grupi od 75–84 godine u cjelini. Povećanje broja slučajeva registrovano je i u starosnoj grupi 85+ [*AAPC* (95% IP): 6.7% (4.0–9.4); $p<0.001$]. Takođe je registrovan pad broja slučajeva smrti za starosnu grupu 35–44 godine od -4.8% u prosjeku godišnje [*AAPC* (95% IP): -4.8% (-7.3–2.4); $p<0.001$]. Poasonova regresija je registrovala slične rezultate (Tabela 4.4.1).

Prema rezultatima testa paralelizma, trend mortaliteta kod žena i muškaraca je bio paralelan [konačno odabran model: razlika *AAPC* (95% IP): -1.1% (-2.7–0.4); $p=0.157$].

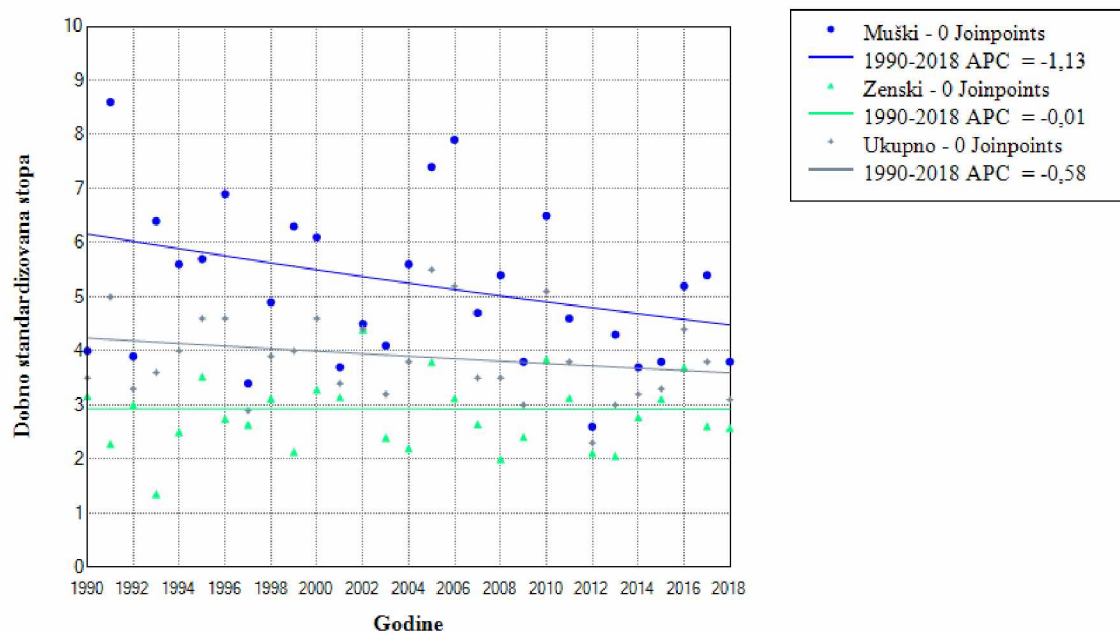
Tri starosne grupe koje su najviše opterećene mortalitetom od raka jetre bile su 65–74 (34.9%), 75–84 (26.6%) i 55–64 (25.8%) (Grafikon 4.4.3).

Tabela 4.4.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora jetre u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C22	Joinpoint regresija za broj slučajeva	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva	Broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeck±SD		
Muški	0.9 (-0.3–2.0)	-1.1 (-2.3–0.1)	-0.05 (-0.117–0.010)	0.009 (0.001–0.018)	22.1±5.7	5.1±1.5	641
15–24							1
25–34							1
35–44							13
45–54			-0.120* (-0.237–(-0.001))	0.006 (-0.029–0.042)	2.0±0.9	4.6±2.6	52
55–64	-0.6 (-2.7–1.5)	-1.9 (-3.9–0.3)	-0.460* (-0.897–(-0.020))	-0.010 (-0.030–0.005)	5.9±3.0	18.9±10.2	171
65–74	-0.1 (-2.1–2.0)	-1.5 (-3.4–0.4)	-0.470 (-1.229–0.282)	0.002 (-0.013–0.018)	7.7±3.3	37.8±16.8	224
75–84	4.4* (2.6–6.3)		0.939 (-0.093–1.972)	0.047* (0.028–0.066)	5.4±2.9	58.5±23.7	158
85+			2.888* (0.729–5.048)	0.121* (0.058–0.184)	0.8±1.1	37.7±52.7	21
Ženski	1.9* (0.8–3.1)	-0.0 (-1.1–1.1)	0.004 (-0.026–0.035)	0.020* (0.009–0.031)	15.7±4.6	2.8±0.7	455
15–24							0
25–34							1
35–44							6
45–54			-0.020 (-0.169–0.117)	0.020 (-0.027–0.069)	1.1±1.3	2.4±3.1	28
55–64	0.1 (2.0–0.1)	-1 (-2.8–0.8)	-0.120 (-0.353–0.095)	<0.001 (-0.021–0.022)	3.9±1.8	11.0±4.9	112
65–74	1.1 (-1.5–3.7)	0.1 (-2.3–2.5)	0.048 (-0.424–0.521)	0.011 (-0.007–0.029)	5.4±2.9	20.6±10.2	158
75–84	4* (1.9–6.1)		0.861* (0.142–1.581)	0.051* (0.030–0.072)	4.6±2.7	32.4±17.2	133
85+			1.329* (0.168–2.490)	0.089* (0.024–0.154)	0.6±0.8	19.1±27.5	17
Ukupno	1.4* (0.5–2.3)	-0.6 (-1.5–0.3)	-0.020 (-0.056–0.014)	0.013* (0.007–0.020)	37.8±8.3	3.8±0.8	1096
15–24							1
25–34							2
35–44	-4.8* (-7.3–-2.4)		-0.050* (-0.092–(-0.001))	-0.070* (-0.137–(-0.010))	0.7±0.9	0.7±0.9	19
45–54	-0.1 (-2.9–2.9)		-0.070 (-0.168–0.020)	-0.010 (-0.037–0.014)	2.8±1.8	3.5±2.1	80
55–64	-0.3 (-1.9–1.3)	-1.5 (-3.0–0.1)	-0.280* (-0.528–(-0.040))	-0.001 (-0.021–0.007)	9.8±3.7	14.8±5.8	283
65–74	0.3 (-1.6–2.2)	-0.9 (-2.6–0.8)	-0.160 (-0.634–0.312)	0.005 (-0.006–0.017)	13.2±5.2	28.1±10.3	382
75–84	4.6* (3.0–6.1)	1.8* (0.3–3.3)	0.939* (0.304–1.575)	0.049* (0.034–0.063)	10.0±5.0	42.8±15.9	291
85+	6.7* (4.0–9.4)		1.920* (0.895–2.945)	0.096* (0.051–0.141)	1.3±1.4	25.9±27.5	38

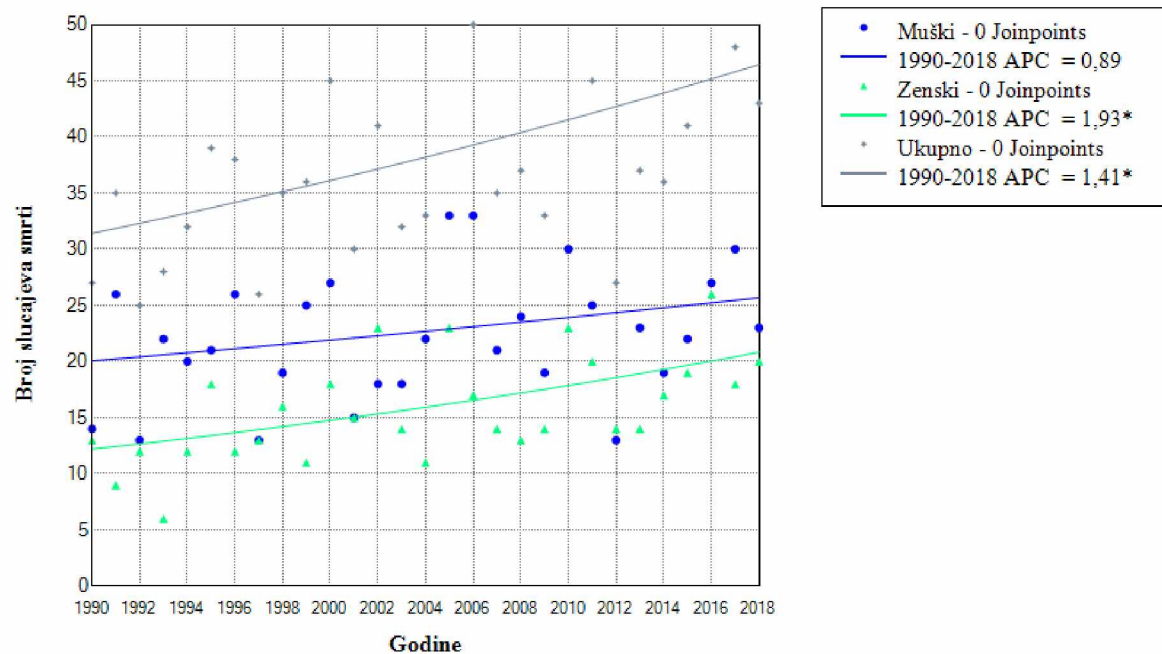
AAPC – Average Annual Percentage Change -prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.

Trend umiranja od malignog tumora jetre u Crnoj Gori

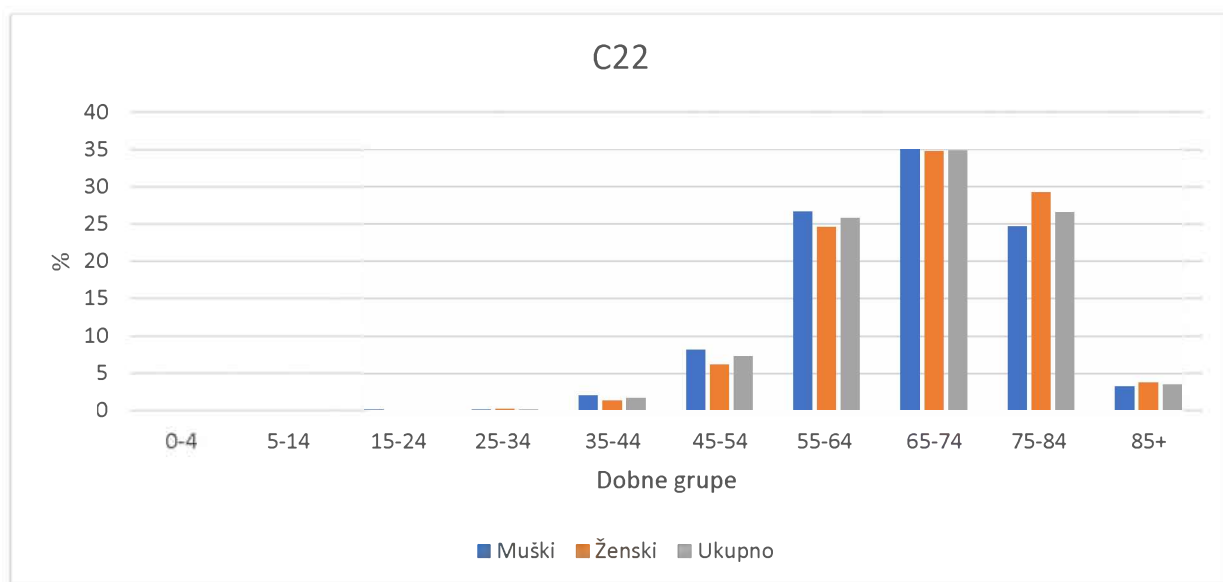


Grafikon 4.4.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora jetre u Crnoj Gori za period 1980-2018. APC-Annual Percentage Change -godišnja procentualna promjena.

Trend umiranja od malignog tumora jetre u Crnoj Gori



Grafikon 4.4.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora jetre u Crnoj Gori za period 1980-2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.4.3. Smrtnost od malignog tumora jetre u Cmoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.5 Rezultati za maligni tumor pankreasa

Od 1990. do 2018. godine u Crnoj Gori je od raka pankreasa umrlo ukupno 1330 osoba (57.5% muškaraci, 42.5% žene), što ga čini četvrtim malignim tumorom po smrtnosti od tumora za cijelu populaciju (petim kod žena, četvrtim kod muškaraca). Prosječan broj umrlih godišnje za ukupan nivo bio je 45.9 (26.4 kod muškaraca, 19.5 kod žena), a prosječna starosno-standardizovana stopa iznosila je 4.7/100,000 (6.2/100,000 kod muškaraca, 3.4/100,000 kod žena). Stope su bile 1.3 puta veće kod muškaraca nego kod žena (Tabela 4.5.1).

Prema rezultatima testa paralelizma, trend mortaliteta kod žena i muškaraca je bio paralelan (konačno odabrani model: *AAPC* razlika (95% IP): -0.9 (-2.4–0.6); $p=0.257$).

Joinpoint regresija nije otkrila tačke u vremenu u kojima je došlo do nagle promjene trenda. Stope smrtnosti od raka pankreasa su konstantno rasle ($p<0.05$) za ukupan nivo i za muškarce i za žene, s prosječnom godišnjom procentualnom promjenom u *AAPC* redosljedu (95% IP): 1.7% (0.9–2.5), 1.3% (0.4–2.1), 2.2% (0.9–3.5) (Grafikon 4.5.1, Grafikon 4.5.2). Rast stopa u starijim starosnim grupama bio je glavni razlog rasta stopa na ukupnom nivou i po polu (Tabela 4.5.1).

Zabrinjavajuće je da su mlađi ljudi starosti 15–24, 25–34 i 35–44 godine takođe umirali od raka pankreasa. Međutim, stopa smrtnosti u starosnoj grupi 35–44 godine imala je opadajući trend u stopi mortaliteta u proseku od -3.9% godišnje [*AAPC* (95% IP): -3.9% (5.9–(-1.8)); $p=0.001$] za ukupan nivo (Tabela 4.5.1).

Najviše umrlih bilo je starosti 65–74 godine (32.7%), zatim 55–64 godine (26.3%) i 75–84 (24.1%). Značajan procenat umrlih bio je u dobi od 35–44 godine (Grafikon 4.5.3).

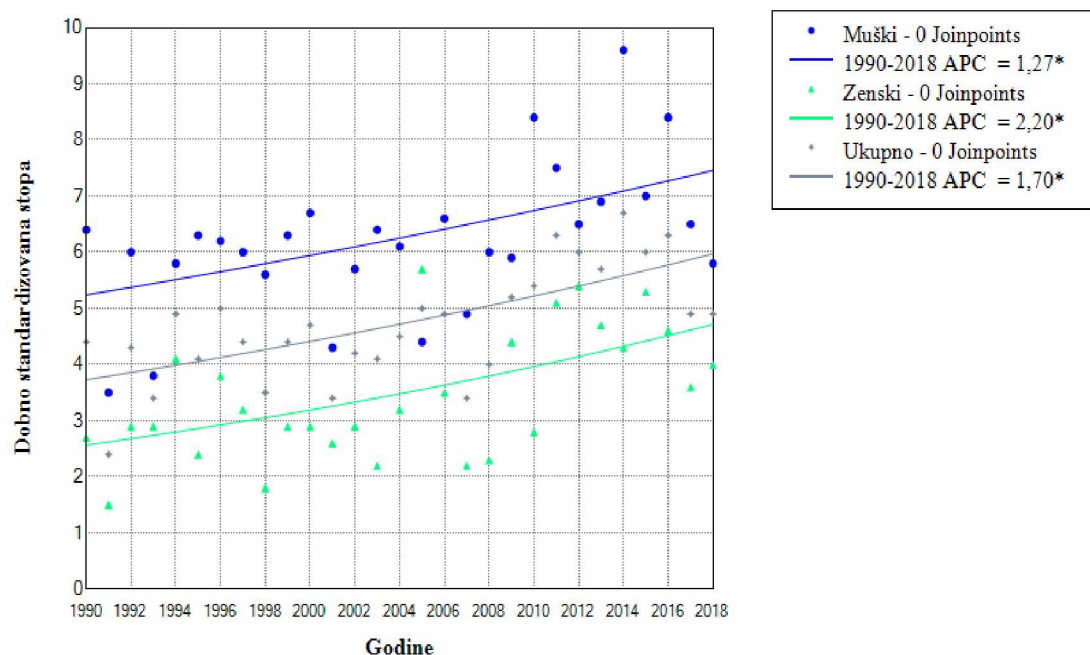
Joinpoint regresiona analiza je otkrila primjetan porast broja umrlih među starijim starosnim grupama. Najopterećenije grupe su zabilježile prosječnu procentualnu promjenu u ukupnom nivou, s vrijednostima *AAPC* (95% IP) od 3.2% (1.8–4.6), 2.7% (1.3–4.1) i 5.5% (3.6–7.4). To ukazuje da je najveća stopa rasta zabilježena kod starijih od 75 godina. Sličan trend je primijećen kod oba pola. Među ženama, starosna grupa od 45–54 godine bilježi statistički značajan porast od 3.6% godišnje u prosjeku [*AAPC* (95% IP): 3.6% (0.9–6.3); $p=0.011$]. Poasonova regresiona analiza je pokazala slične rezultate (Tabela 4.5.1).

Tabela 4.5.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C25	Joinpoint regresija za broj slučajeva	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeak \pm SD		N
Muški	3.0* (2.1–3.2)	1.3* (0.4–2.1)	0.079* (0.029–0.130)	0.030* (0.021–0.038)	6.2 \pm 1.3	26.4 \pm 8.4	765
15–24							1
25–34							2
35–44							21
45–54	0.9 (-1.1–3.0)		-0.010 (-0.201–0.174)	0.012 (-0.012–0.037)	7.9 \pm 4.0	3.1 \pm 1.5	89
55–64	2.1* (0.5–3.8)	0.5 (-1.1–2.2)	0.190 (-0.265–0.646)	0.022* (0.007–0.037)	25.7 \pm 9.9	8.2 \pm 3.3	239
65–74	3.0* (1.2–4.8)	1.8* (0.1–3.6)	0.873* (0.188–1.558)	0.033* (0.018–0.048)	41.0 \pm 16.5	8.5 \pm 3.8	248
75–84	5.7* (3.2–8.4)		1.508* (0.310–2.705)	0.062* (0.041–0.084)	49.5 \pm 28.8	4.8 \pm 3.7	138
85+			1.733 (-0.445–3.911)	0.037 (-0.008–0.083)	47.4 \pm 49.2	0.9 \pm 0.9	27
Ženski	3.9* (2.6–5.2)	2.2* (0.9–3.5)	0.076* (0.033–0.120)	0.039* (0.029–0.049)	3.4 \pm 1.1	19.5 \pm 8.3	565
15–24							0
25–34							0
35–44							12
45–54	3.6* (0.9–6.3)		0.082 (-0.072–0.237)	0.037* (0.003–0.071)	4.4 \pm 3.4	1.8 \pm 1.4	51
55–64	3.6* (1.6–5.7)	2.4* (0.5–4.4)	0.264* (0.041–0.488)	0.037* (0.015–0.060)	10.6 \pm 5.3	3.8 \pm 2.2	111
65–74	3.0* (1.1–5.0)	2.1* (0.2–3.9)	0.563* (0.134–0.992)	0.032* (0.015–0.050)	24.2 \pm 10.4	6.4 \pm 3.1	187
75–84	5.1* (2.9–7.4)	2.4* (0.2–4.7)	1.356* (0.405–2.307)	0.054* (0.036–0.073)	44.5 \pm 23.5	6.3 \pm 3.9	183
85+	3.5* (0.8–6.3)		1.192* (-0.035–2.419)	0.084* (0.025–0.142)	22.2 \pm 28.3	0.8 \pm 0.9	21
Ukupno	3.4* (2.6–4.2)	1.7* (0.9–2.5)	0.078* (0.044–0.113)	0.033* (0.027–0.040)	4.7 \pm 1.0	45.9 \pm 15.2	1330
15–24							1
25–34							2
35–44	-3.9* (5.9–(-1.8))		-0.070* (-0.112–(-0.030))	-0.060* (-0.108–(-0.010))	1.3 \pm 1.0	1.1 \pm 0.1	33
45–54	1.6* (-0.4–3.6)	0.5 (-1.5–2.6)	0.038 (-0.099–0.175)	0.018 (-0.001–0.038)	6.1 \pm 2.9	4.8 \pm 2.4	140
55–64	2.7* (1.3–4.1)	1.3 (-0.1–2.7)	0.239 (-0.017–0.497)	0.027* (0.014–0.039)	17.7 \pm 5.9	12.1 \pm 4.7	350
65–74	3.2* (1.8–4.6)	2.1* (0.8–3.5)	0.710* (0.316–1.105)	0.032* (0.021–0.044)	31.6 \pm 10.4	15.0 \pm 5.8	435
75–84	5.5* (3.6–7.4)	2.7* (0.8–4.5)	1.428* (0.613–2.243)	0.058* (0.044–0.072)	46.4 \pm 21.4	11.1 \pm 6.7	321

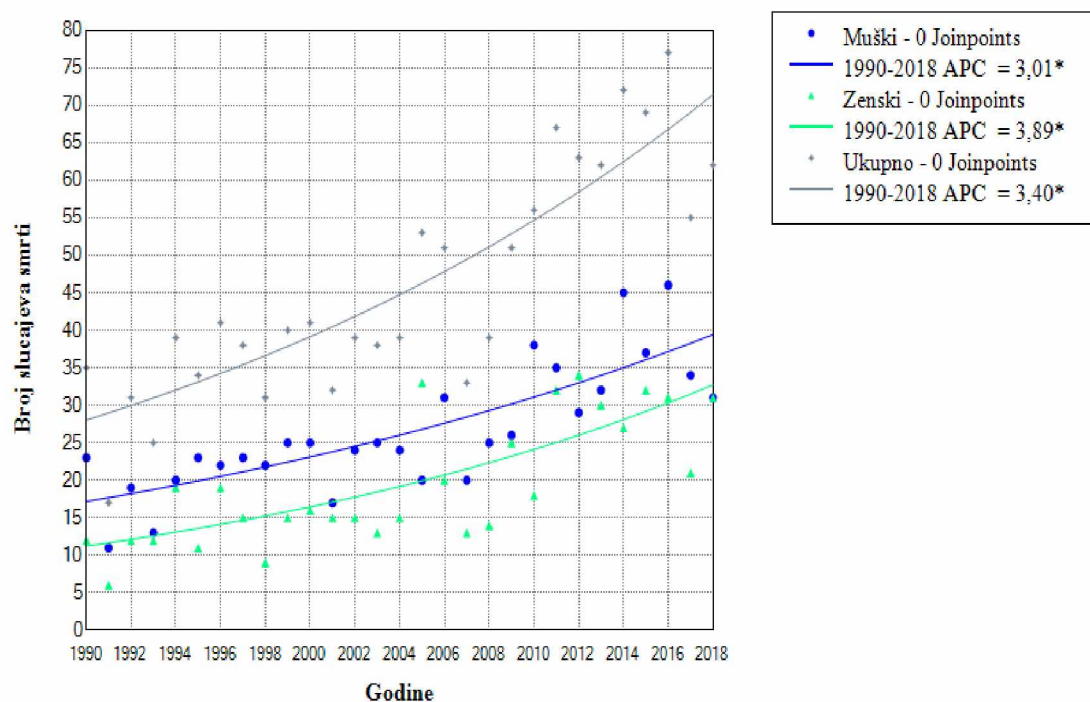
AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.

Trend umiranja od malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori

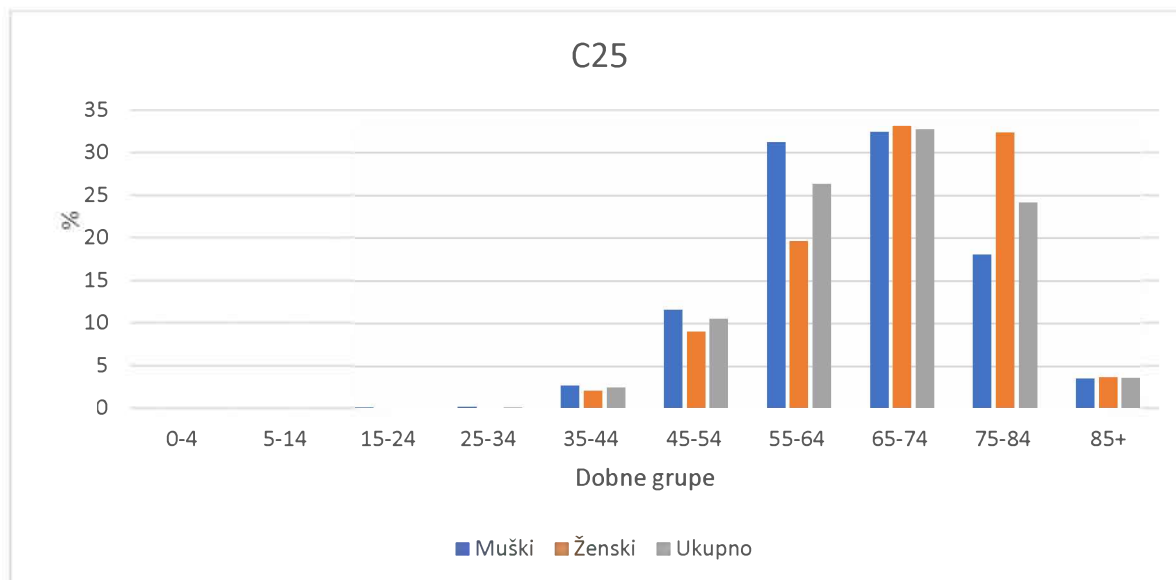


Grafikon 4.5.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05

Trend umiranja od malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori



Grafikon 4.5.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.5.3. Smrtnost od malignog tumora pankreasa u Cmoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.6 Rezultati za maligni tumor grkljana

U Crnoj Gori u periodu 1990–2018. od malignog tumora grkljana umrlo je ukupno 856 osoba s najvećim odnosom muško ženski od svih tumora, 81.9% muški pol, 18.1% ženski pol (Tabela 4.6.1). Ovaj tumor se nalazi na osmom mjestu po smrtnosti od malignih tumora za sve slučajeve (šesto kod muškaraca, deseto kod žena). Prosječan broj umrlih po godini za ukupni nivo je 29.5 (24.2 kod muškaraca, 5.3 kod žena), a prosječna dobno-standardizovana stopa 3.2/100,000 (5.8/100,000 kod muškaraca, 1.1/100,000 kod žena). Stope su 4.5 puta veće kod muškaraca (Tabela 4.6.1).

Joinpoint regresija otkriva jednu tačku u vremenu u kojoj je došlo do statistički značajne promjene u trendu (Grafikon 4.6.1). Stope naglo rastu od 1990. do 2003. u prosjeku za oko 4.2% godišnje [*AAPC* (95% IP)=4.2% (1.1–7.4), $p=0.009$], slijedi pad u stopama do kraja posmatranog perioda, s prosječnom promjenom po godini od -3.4%, [*AAPC* (95% IP)=-3.4% (-5.5–(-1.4)), $p=0.002$]. Ove promjene su uglavnom posljedica pada u stopama umiranja u dobnoj grupi 45–54 na ukupnom nivou kod koje se registruje pad od skoro 11 % godišnje od 2006. godine [*AAPC* (95% IP)=-10.9% (-16.2–5.0), $p=0.001$]. Pad se registruje i kod muškaraca od 2003. u prosjeku za skoro 3% godišnje [*AAPC* (95% IP)=-2.7% (-4.7–(-0.7)), $p=0.011$].

Joinpoint regresija za posmatrani period 1990–2018. ukazuje da stope konstantno rastu za dobnu grupu 65–74 u prosjeku za skoro 2% godišnje [*AAPC* (95% IP)=1.8% (0.2–3.5), $p=0.030$] (Tabela 4.6.1).

Joinpoint regresija nije mogla biti sprovedena nad podacima za stope za ženski pol jer pojedine godine su imale 0 smrtnih slučajeva.

Joinpoint regresijom otkrivamo tačke u vremenu i za broj slučajeva smrti (Grafikon 4.6.2). Broj slučajeva raste u starijim dobnim grupama: 65–74, 75–84, 85+ sa prosječnim godišnjim promjenama od 2.8%, 3.5% i 5. 1% na ukupnom nivou i prosječnim godišnjim promjenama od 2.8%, 3.4% i 5.5% kod muškaraca, a opadaju u mlađim dobnim grupama sa statistički značajnim padom zabilježenim u dobnoj grupi 35–44 od -2.6% godišnje za ukupni nivo i -2.2% za muškarce. Statistički značajan porast u prosjeku od 3.7% godišnje se bilježi i u dobnoj grupi 75–84 za ženski pol (Tabela 4.6.1).

Trend umiranja prema broju slučajeva kod žena i muškaraca je paralelan (finalni selektovani model za test paralelizma: [*AAPC* razlika (95% IP): -0.6 (-4.6–3.5); $p=0.785$].

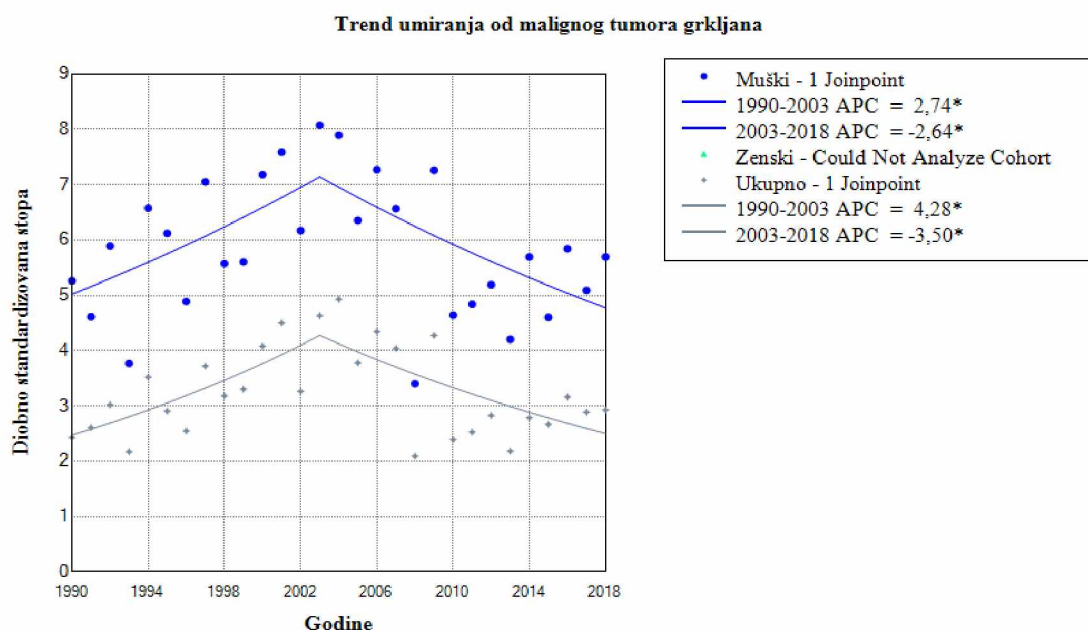
Tokom posmatranog perioda za broj slučajeva smrti (Grafikon 4.6.2) imamo varijacije u kretanju od naglog porasta broja smrti u prosjeku za 7.1% godišnje [*AAPC* (95% IP)=7.1% (2.9–11.5); $p=0.002$] za ukupni nivo za period 1990–2001, 10% za žene za period 1990–2004. i 5.4% za muškarce za period 1990–2001. Zatim slijedi pad od -1.2% za ukupni nivo i -0.6% za muškarce koji se za period 2001–2018. nije pokazao kao statistički značajan, dok kod ženskog pola od 2004. do kraja posmatranog perioda dolazi do pada koji je statistički značajan ($p=0.031$). Detaljniji prikaz o promjenama u broju slučajeva prikazan je u Tabeli 4.6.1.

Zabrinjavajuće je što smrtnih slučajeva imamo i kod mlađe populacije, starosti 15–24 (0.1%), 25–34 (0.2%) i 35–44 (2.1%) godine. Od svih umrlih najviše je onih starosti 55–64 (33.6%), zatim starosti 65–74 (29.2%) i 75–84 (17.6%) godine (Tabela 4.6.1, Grafikon 4.6.3).

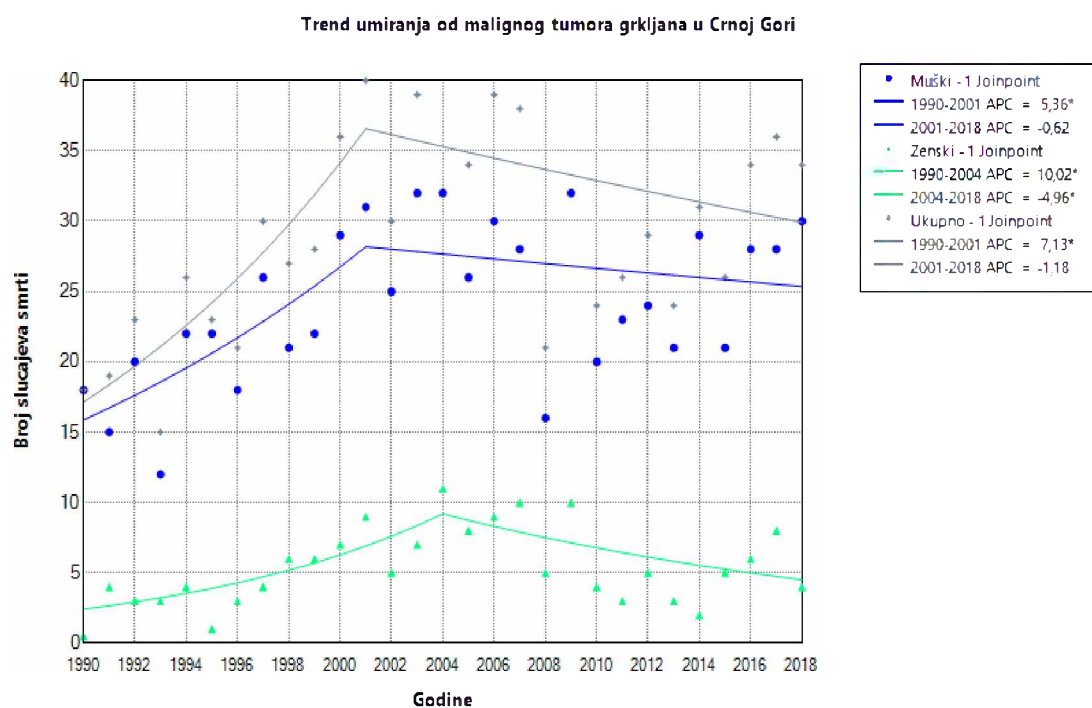
Tabela 4.6.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora grkljana u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C32	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeck±SD		
Muški	1.7 (-0.1–3.5)	-0.2 (-0.2–1.9)	-0.010 (-0.072–0.039)	0.012* (0.003–0.021)	5.8±1.2	24.2±5.5	701
15–24							1
25–34							2
35–44							15
45–54	-2.1 (-4.5–0.4)		-0.280* (-0.480–(-0.080))	-0.010 (-0.040–0.009)	8.6±4.9	3.4±1.7	96
55–64	0.0 (-1.3–1.3)	-1.4 (-2.7–0.1)	-0.36 (-0.761–0.038)	<-0.001 (-0.015–0.014)	27.2±9.2	8.4±2.5	246
65–74	2.8* (0.9–4.7)	1.7 (0.0–3.4)	0.687* (0.126–1.249)	0.030* (0.014–0.046)	34.4±13.4	7.3±3.3	211
75–84	3.4* (1.1–5.7)		0.306 (-0.729–1.342)	0.040* (0.017–0.062)	44.4±22.5	4.1±2.2	116
85+							14
Ženski	2.3 (-1.4–6.0)		0.005 (-0.022–0.033)	0.017 (-0.001–0.036)	1.1±0.6	5.3±2.8	155
15–24							
25–34							
35–44							3
45–54	1.0 (-3.2–5.4)		0.035 (-0.107–0.177)	0.035 (-0.008–0.078)	2.8±3.1	1.2±1.3	34
55–64	-0.6 (-4.2–3.1)		-0.050 (-0.253–0.134)	<-0.001 (-0.037–0.037)	4.3±4.2	1.5±1.4	42
65–74	2.1 (-0.5–4.8)		0.119 (-0.042–0.282)	0.030 (-0.007–0.069)	4.9±3.6	1.3±1.0	39
75–84	3.7* (0.5–6.9)		0.162 (-0.233–0.558)	0.049* (0.008–0.091)	8.6±8.6	1.2±1.3	35
85+							
Ukupno	2.0* (0.2–3.9)	0.0 (-1.7–1.8)	<-0.001 (-0.042–0.032)	0.013* (0.004–0.022)	3.2±0.8	29.5±7.6	856
15–24							1
25–34							2
35–44							18
45–54	-2.3 (-5.5–0.9)	-3.3* (-6.3–(-0.1))	-0.110* (-0.232–(-0.001))	-0.010 (-0.031–0.009)	5.6±2.7	4.5±2.3	130
55–64	0.0 (-1.4–1.4)	-1.2 (-2.7–0.3)	-0.18 (-0.419–0.044)	<-0.001 (-0.015–0.012)	15.2±5.2	9.9±3.0	288
65–74	2.8* (1–4.7)	1.8* (0.2–3.5)	0.382* (0.096–0.669)	0.030* (0.0153–0.045)	17.9±6.9	8.6±3.9	250
75–84	3.5* (1.4–5.6)		0.276 (-0.211–0.765)	0.035* (0.016–0.055)	22.7±10.8	5.2±2.8	151
85+	5.1* (2.3–8.0)		0.819* (0.121–1.517)	0.090* (0.022–0.158)	11.3±16.6	0.5±0.8	16

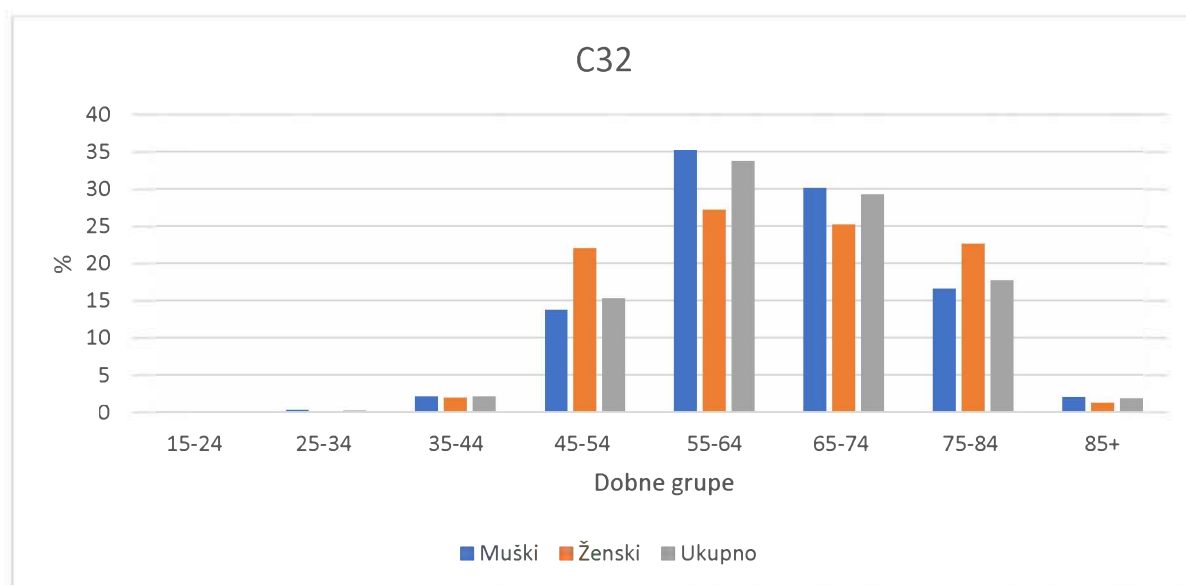
AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.



Grafikon 4.6.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora grkljana u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC-Annual Percentage Change -godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05 .



Grafikon 4.6.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora grkljana u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05.



Grafikon 4.6.3. Smrtnost od malignog tumora grkljana u Crnoj Gori po dobnim grupama za period od 1990–2018.

4.7 Rezultati za maligni tumor pluća i dušnika

U Crnoj Gori u periodu od 1990–2018. od malignog tumora pluća umrlo je ukupno 7167 osoba (76.5% muškarci, 23.5% žene), što ga čini vodećim tumorom po smrtnosti od tumora na ukupnom nivou (drugo kod žena, prvo kod muškaraca). Prosječan broj umrlih po godini za ukupni nivo je 247.1 (189.1 kod muškaraca, 58.0 kod žena), a prosječna dobno-standardizovana stopa 26.5/100,000 (44.8/100,000 kod muškaraca, 11.4/100,000 kod žena). Stope su 3.9 puta veće kod muškaraca (Tabela 4.7.1).

Trend umiranja kod žena i muškaraca nije paralelan [finalni selektovani model: *AAPC* razlika (95% IP): -2.8 (-4.1 do -1.4); $p < 0.001$].

Joinpoint regresija registruje rast stopa za ukupni nivo [*AAPC* (IP): 1.0% (0.3–1.7)] i kod žena [*AAPC* (IP): 3.1% (1.9–4.2)], dok kod muškaraca rast stopa umiranja nije statistički značajan za ukupni posmatrani period. Registruje se takođe i rast broja slučajeva smrti za sve tri kategorije: ukupno, muški, ženski sa statističkim parametrima *AAPC* (95% IP) redom: 1.0% (0.3–1.7); 2.2% (1.4–3.1); 4.6% (0.0–5.7) (Grafikon 4.7.1 i 4.7.2). Rast za stope i za broj slučajeva potvrđuju i linearna i Poasonova regresija (Tabela 4.7.1).

Joinpoint regresijom otkrivaju se tačke u vremenu u kojima je došlo do nagle promjene trenda. Stope umiranja od malignog tumora pluća konstantno rastu do 2004. godine ($p < 0.05$) s prosječnom procentualnom godišnjom promjenom za ukupni nivo od 4.0%, za muškarce od 2.8% i za žene od 7.1%. Poslije 2004. godine trend stopa umiranja od ovog tumora opada s prosječnim procentualnim statistički značajnim godišnjim padom od -1.9% za ukupni nivo, -2.6% za muškarce i -0.8% za žene koji nije statistički značajan (Grafikon 4.7.1).

Joinpoint regresija registruje i rast u broju slučajeva. Broj slučajeva smrti od malignog tumora pluća konstantno raste do 2003. godine ($p < 0.05$) s prosječnom procentualnom godišnjom promjenom za ukupni nivo od 6.1%, za muškarce od 5.4% i za žene od 8.8%. sa stabilizacijom trenda poslije ovog perioda (Grafikon 4.7.2).

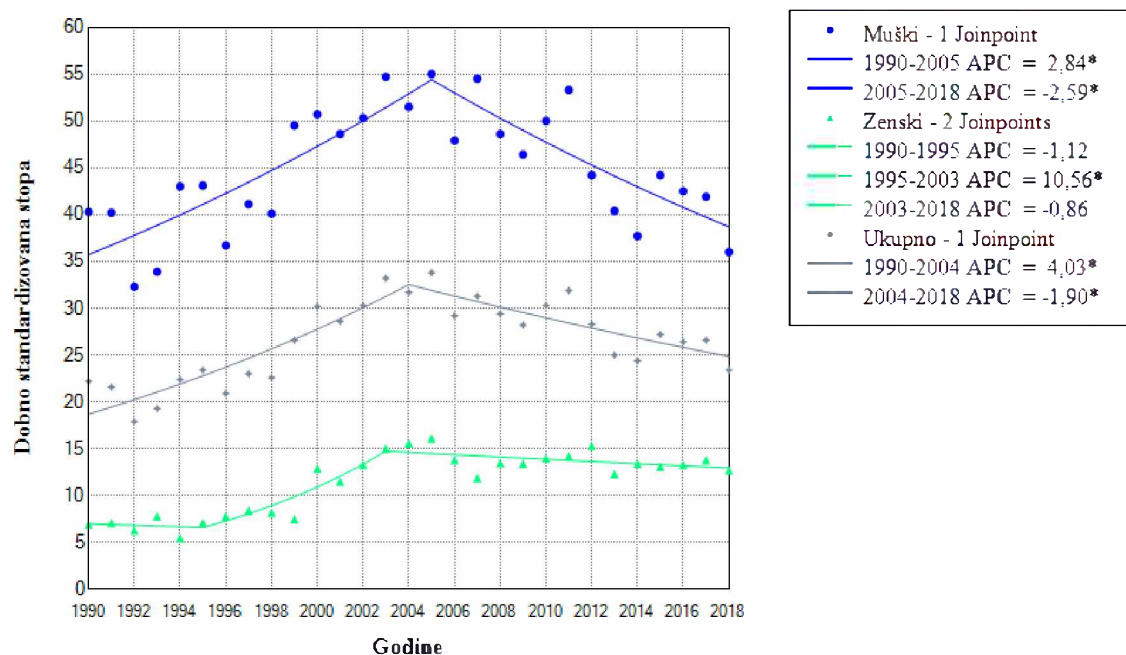
U odnosu na dobne grupe najveće opterećenje je kod starosne grupe 65–74 (34.5%), zatim 55–64 (31.1%) i 75–84 (17.5%) (Grafikon 4.7.3) sa statistički značajnim rastom stopa i broja slučajeva što potvrđuje, osim joinpoint i linearna i Poasonova regresija (Tabela 4.7.1). Zabrinjavajuće je što smrtnih slučajeva imamo i kod mlađe populacije.

Tabela 4.7.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora pluća u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C33-34	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeck \pm SD		
Muški	2.2* (1.4–3.1)	0.3 (-0.5–1.1)	0.154 (-0.137–0.445)	0.019* (0.015–0.022)	44.8 \pm 6.4	189.1 \pm 40.1	5485
0–4							1
5–14							2
15–24							3
25–34							10
35–44			-0.288* (-0.546–(-0.030))	-0.022* (-0.044–(-<0.001))	9.8 \pm 6.1	4.6 \pm 2.5	125
45–54	-1.2 (-3.1–0.8)	-2.3* (-4.2–(-0.4))	-0.952* (-1.820–(-0.080))	-0.006 (-0.026–0.012)	58.3 \pm 20.4	22.9 \pm 9.3	665
55–64	1.3* (0.5–2.1)	0.2 (-1.0–0.7)	0.020 (-1.613–1.654)	0.013* (0.008–0.019)	185.8 \pm 35.2	58.7 \pm 12.0	1705
65–74	3.4* (2.2–4.6)	1.4* (0.2–2.7)	3.371* (1.279–5.464)	0.022* (0.016–0.028)	327.4 \pm 53.5	68.4 \pm 18.1	1984
75–84	4.2* (0.2–8.3)	2.2* (0.6–3.9)	6.729* (3.256–10.20)	0.043* (0.009–0.077)	331.2 \pm 94.3	31.1 \pm 14.4	902
85+	2.8* (0.0–5.7)		5.740* (0.333–11.14)	0.047* (0.021–0.074)	157.5 \pm 126.4	3.0 \pm 2.6	88
Ženski	4.6* (0.0–5.7)	3.1* (1.9–4.2)	0.299* (0.203–0.394)	0.038* (0.032–0.044)	11.4 \pm 3.3	58.0 \pm 20.5	1682
0–4							1
5–14							0
15–24							0
25–34							7
35–44	-2.7* (-4.8–(-0.7))		-0.150* (-0.259–(-0.040))	-0.035* (-0.066–(-0.003))	4.6 \pm 2.6	2.0 \pm 1.2	58
45–54	3.7* (0.7–6.9)	2.7 (-0.2–5.7)	0.423* (0.019–0.827)	0.031* (0.008–0.054)	20.4 \pm 9.4	8.5 \pm 4.4	246
55–64	4.4* (3.2–5.7)	2.9* (0.7–5.2)	1.673* (1.087–2.260)	0.045* (0.034–0.055)	50.4 \pm 19.0	18.0 \pm 7.8	524
65–74	4.6* (2.1–7.2)	2.7* (1.5–3.9)	1.827* (1.143–2.510)	0.038* (0.027–0.049)	62.9 \pm 21.4	16.9 \pm 6.9	489
75–84	4 (-2.0–10.3)	2.3* (3.6–8.6)	2.190* (0.961–3.418)	0.048* (0.034–0.062)	77.9 \pm 32.4	11.0 \pm 5.4	320
85+	2.9 (-2.8–8.9)		1.513 (-0.403–3.429)	0.055* (0.014–0.096)	35.7 \pm 43.3	1.3 \pm 1.8	37
Ukupno	1.0* (0.3–1.7)	1.0* (0.3–1.7)	0.238* (0.063–0.414)	0.023* (0.020–0.026)	26.5 \pm 4.3	247.1 \pm 58.8	7167
0–4							3
5–14							2
15–24							3
25–34							17
35–44	-3.0 (-5.2–(-0.8))	-2.7* (-4.9–(-0.5))	-0.223* (-0.377–(-0.070))	-0.033* (-0.051–(-0.016))	7.2 \pm 3.8	6.3 \pm 3.4	183
45–54	0.0 (-1.9–2.0)	-1.0 (-2.9–0.9)	-0.230 (-0.835–0.375)	0.003 (-0.015–0.023)	39.1 \pm 13.2	31.4 \pm 12.6	911
55–64	2.1 (1.4–2.8)	0.2* (2.2–2.6)	0.971* (0.120–1.821)	0.020* (0.015–0.025)	114.5 \pm 20.1	76.9 \pm 17.3	2229
65–74	3.7 (2.6–4.9)	2.0* (0.9–3.1)	2.644* (1.543–3.746)	0.025* (0.020–0.031)	179.4 \pm 32.7	85.3 \pm 23.6	2473
75–84	4.5 (0.7–8.4)	2.9* (1.4–4.3)	4.411* (2.591–6.230)	0.050* (0.042–0.058)	178.8 \pm 54.3	42.1 \pm 18.8	1222
85+	4.3 (-0.1–8.9)		3.105* (0.845–5.366)	0.042* (0.013–0.071)	79.7 \pm 55.4	4.3 \pm 3.5	125

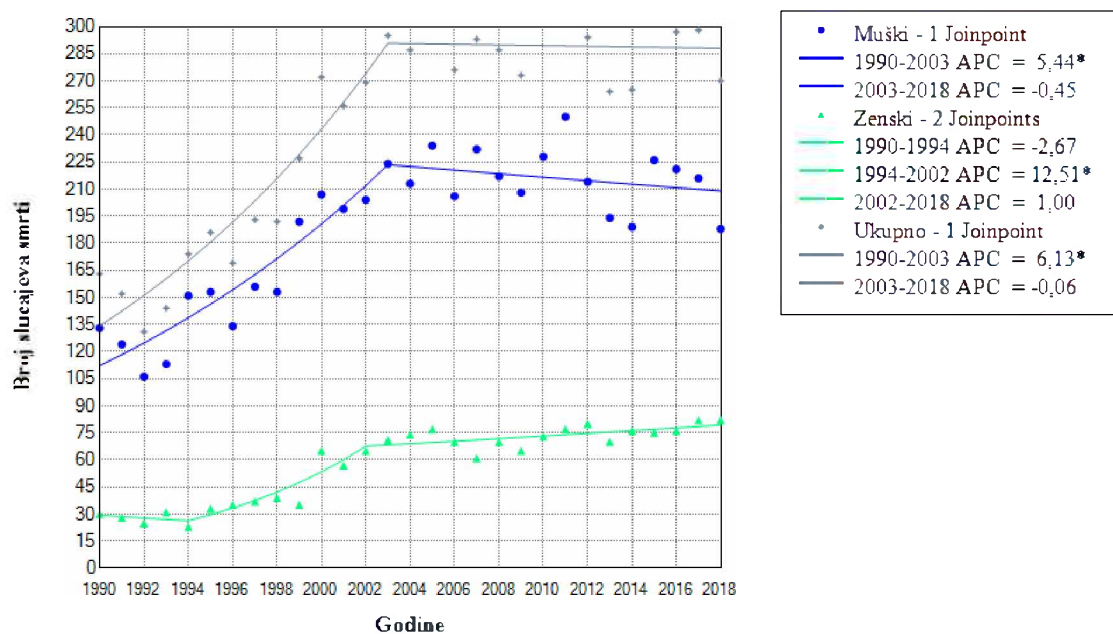
AAPC – Average Annual Percentage Change -prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.

Trend umiranja od malignog tumora pluća u Crnoj Gori

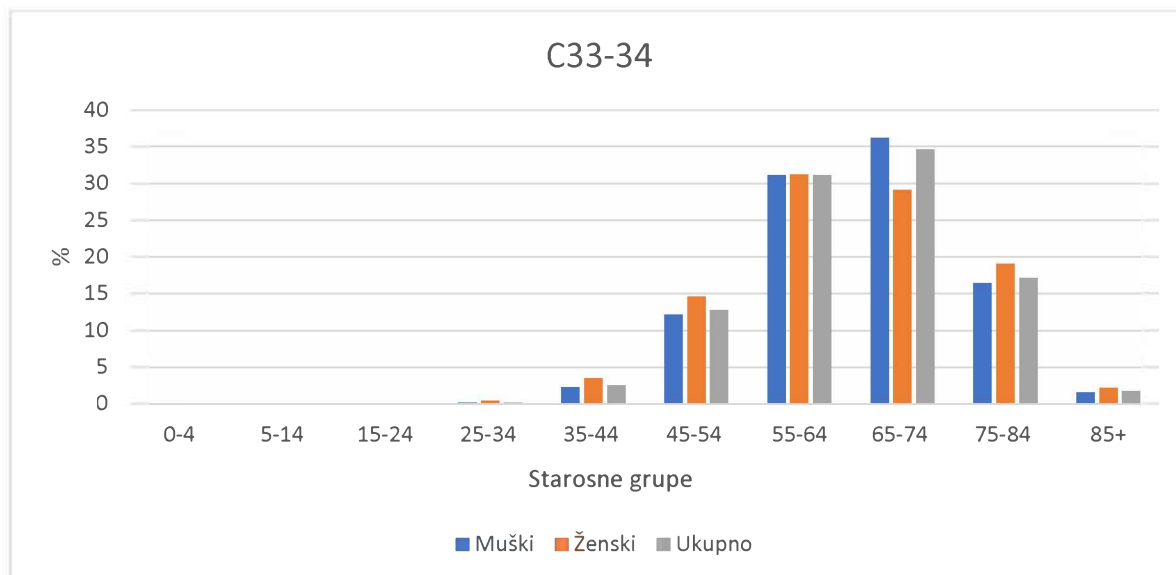


Grafikon 4.7.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora pluća u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05

Trend umiranja od malignog tumora pluća u Crnoj Gori



Grafikon 4.7.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora pluća u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.7.3. Smrtnost od malignog tumora pluća u Cerknici po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.8 Rezultati za melanom kože

Crna Gora je od 1990. do 2018. godine zabilježila ukupno 281 slučajeva smrti (145 muškaraca ili 51.6% i 136 žena ili 48.4%) od melanoma, što ga čini trinaestim uzrokom smrtnosti od raka u posmatranom periodu. Prosječan godišnji broj smrtnih slučajeva bio je 9.7 (5.0 kod muškaraca i 4.7 kod žena), s prosječnom starosno-standardizovanom stopom od 1.1/100,000 (1.2/100,000 kod muškaraca i 1.0/100,000 kod žena). Stope su bile približno 1.1 puta veće kod muškaraca (Tabela 4.8.1).

Zbog niskih vrednosti, s određenim godinama koje bilježe stope od 0 ili blizu 0, joinpoint regresija nije mogla da se izvrši za starosno-standardizovane stope za muškarce i za žene, dok za ukupni nivo se registruje konstantan rast u prosjeku od 2.3% (Grafikon 4.8.1).

Rezultati izvedeni iz joinpoint regresione analize koja se odnosi na slučajeve smrti ukazuju na prosječan godišnji porast od 3.3% [*AAPC* (95% IP)=3.3% (1.7–4.9); $p < 0.001$] na ukupnom nivou i 5.4% godišnje među muškarcima [*AAPC* (95% IP)=5.4% (3.6–7.3); $p < 0.001$] (Grafikon 4.8.2). Porast je zabilježen u starosnim grupama 55–64 i 65–74, s prosječnim godišnjim promjenama u procentima od 3.2% [*AAPC* (95% IP)=3.3%(0.8–5.8); $p=0.012$] i 5.4% [*AAPC* (95% IP)=5.4% (2.7–8.1); $p < 0.001$] za ukupnu populaciju, odnosno 4.8% [*AAPC* (95% IP)=4.8% (2.4–7.3); $p < 0.001$] i 7.5% [*AAPC* (95% IP)=7.5% (4.9–10.2); $p < 0.001$] za muškarce. Kod žena je zabilježen porast od 1.1%, što nije statistički značajno [*AAPC* (95% IP)=1.1% (-0.8–3.0); $p=0.255$]. Za muškarce u starosnoj grupi 45–54 godine, granična tačka se pojavila 2011. Od 1990–2011, broj smrtnih slučajeva se povećavao godišnje u prosjeku za 7.5% [*AAPC* (95% IP)=7.5% (3.5–11.7); $p=0.001$]. nakon čega je uslijedio izražen pad od 13.2% od 2011–2018. Iako ovo smanjenje nije bilo statistički značajno za posmatrani period, učinilo je da trend za ovu ukupnu starosnu grupu statistički bude neznačajan (Tabela 4.8.1). Rezultati testa paralelizma sugerišu da trend mortaliteta prema polu nije paralelan i da stope mortaliteta muškaraca eskaliraju 4.3 puta brže [konačno odabrani model: razlika *AAPC* (95% IP): 4.3% (1.8–6.9); $p=0.001$].

Koristeći linearnu regresiju, primjetno je povećanje stopa na ukupnom nivou za cijelu populaciju [β (95% IP)=0.027 (0.008–0.046); $p=0.007$] i u starosnoj grupi 65–74 [β (95% IP)=0.249 (0.090–0.407); $p=0.003$], kao i među muškarcima na ukupnom nivou [β (95% IP)=0.052 (0.025–0.079); $p < 0.001$] i za starosne grupe 45–54 godine [β (95% IP) = 0.102 (0.011–0.193); $p=0.030$] i 65–74 godine [β (95% IP)=0.410 (0.144–0.676); $p=0.004$]. Nasuprot tome, stope kod žena su ostale stabilne (Tabela 4.8.1).

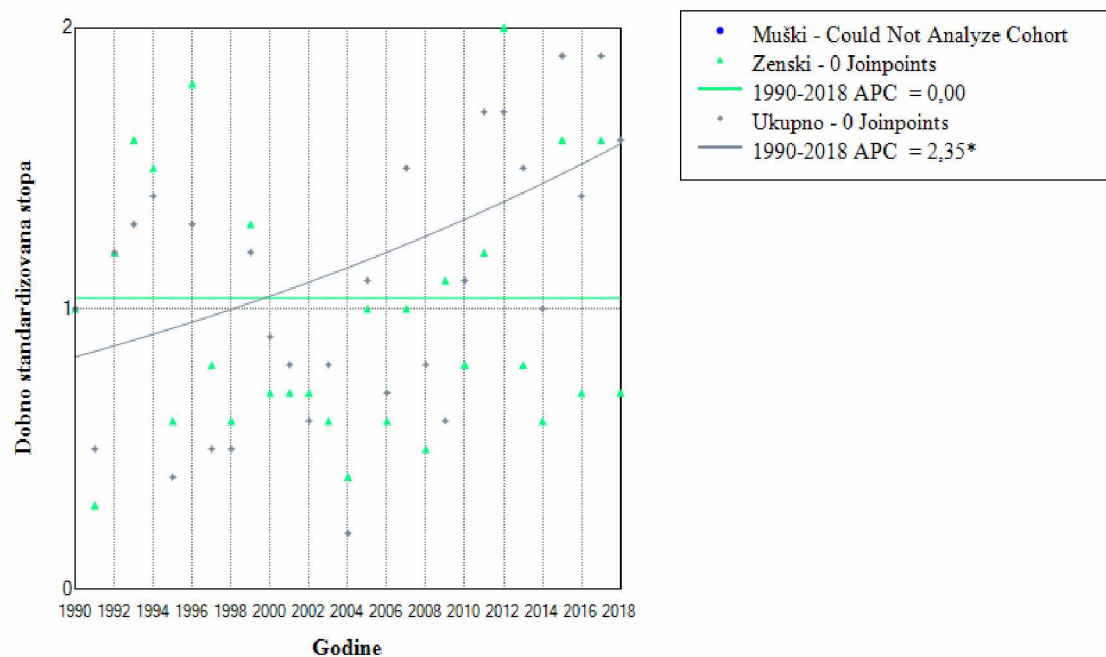
Primjenom Poasonove regresije dodatno je zabilježen porast mortaliteta kod žena starosti 65–74 godine [β (95% IP)=0.047 (0.004–0.091); $p=0.032$]. Slično povećanje je primijećeno u starosnoj grupi 45–54 za muškarce [β (95% IP)=0.066 (0.012–0.121); $p=0.018$] (Tabela 4.8.1). Tri starosne grupe koje su najviše opterećene smrtnošću od melanoma kože su 65–74 (23.5%), 55–64 (26.6%) i 75–84 (19.2%). Značajno je da se značajan procenat smrtnih slučajeva od melanoma kože bilježi među starosnim grupama 35–44 godine (14.9%) i 25–34 godine (11.0%) (Grafikon 4.8.3).

Tabela 4.8.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od melanoma kože u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C43	Joinpoint za broj slučajeva smrti	Linearna za stope smrtnosti	Poasonova za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj smrti
	AAPC (95% IP)	β (95% IP)		Prosjeck±SD		
Muški	5.4* (3.6–7.3)	0.052* (0.025–0.079)	0.060* (0.039–0.081)	1.2±0.7	5±3.5	145
25–34						6
35–44						15
45–54	1.9 (-3.2–7.4)	0.102* (0.011–0.193)	0.066* (0.012–0.121)	1.8±2.1	0.8±0.9	22
55–64	4.8* (2.4–7.3)	0.133 (-0.007–0.273)	0.053* (0.014–0.093)	3.9±3.2	1.3±1.2	39
65–74	7.5* (4.9–10.2)	0.410* (0.144–0.676)	0.104* (0.055–0.153)	5.5±6.7	1.8±1.5	34
75–84		-0.209 (-0.790–0.371)	0.026 (-0.020–0.073)	10.6±12.6	0.9±0.9	27
85+						2
Ženski	1.1 (-0.8–3.0)	0.003 (-0.018–0.024)	0.013 (-0.006–0.034)	1.0±0.5	4.7±2.1	136
25–34						6
35–44						16
45–54		-0.015 (-0.120–0.091)	0.018 (-0.037–0.074)	1.8±2.3	0.7±0.9	20
55–64		0.011 (-0.095–0.115)	0.030 (-0.021–0.082)	2.1±2.3	0.8±0.8	22
65–74		0.118 (-0.082–0.318)	0.047* (0.004–0.090)	4.2±4.4	1.1±1.2	32
75–84	0.2 (-2.2–2.6)	-0.020 (-0.305–0.266)	0.018 (-0.026–0.064)	6.9±6.2	0.9±0.8	27
85+						13
Ukupno	3.3* (1.7–4.9)	0.027* (0.008–0.046)	0.036* (0.022–0.051)	1.1±0.5	9.7±4.7	281
25–34						
35–44	2.8 (-0.2–5.9)	0.027 (-0.026–0.080)	0.018 (-0.023–0.061)	1.2±1.5	0.7±0.8	31
45–54	2.5 (-0.5–5.5)	0.043 (-0.028–0.113)	0.034 (-0.002–0.071)	1.8±1.9	0.9±1.1	42
55–64	3.2* (0.8–5.8)	0.072 (-0.021–0.165)	0.039* (0.008–0.070)	3.0±2.7	1.4±1.4	61
65–74	5.4* (2.7–8.1)	0.249* (0.090–0.407)	0.071* (0.038–0.102)	4.8±5.2	1.5±1.7	66
75–84	0.5 (-1.8–2.8)	-0.082 (-0.374–0.209)	0.019 (-0.012–0.051)	8.7±8.9	1.3±1.1	54
85+						15

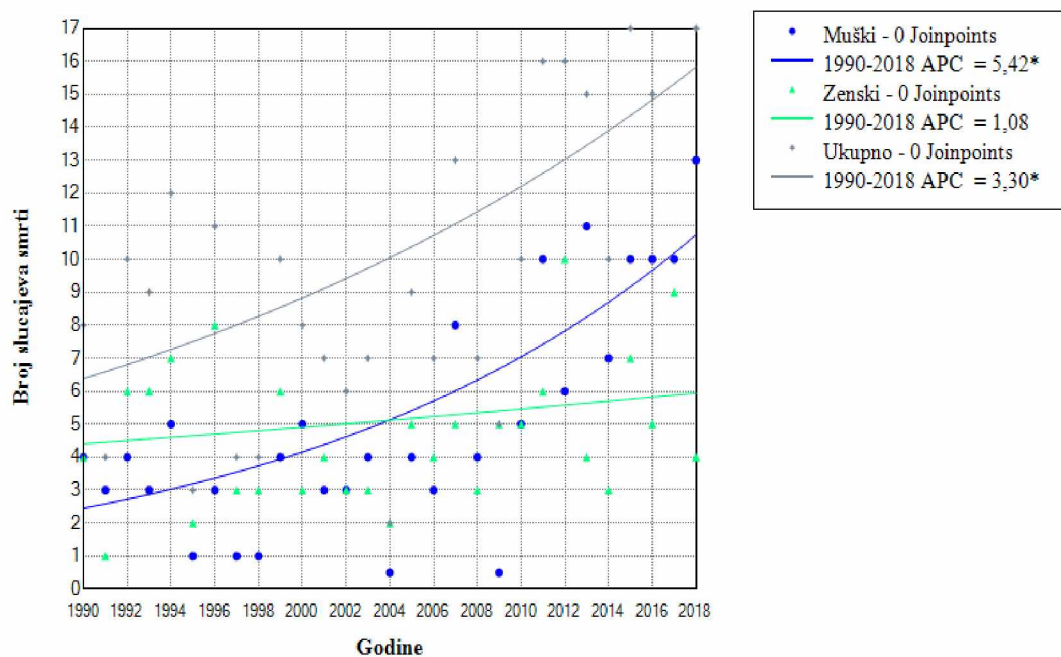
AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.

Trend umiranja od melanoma kože u Crnoj Gori

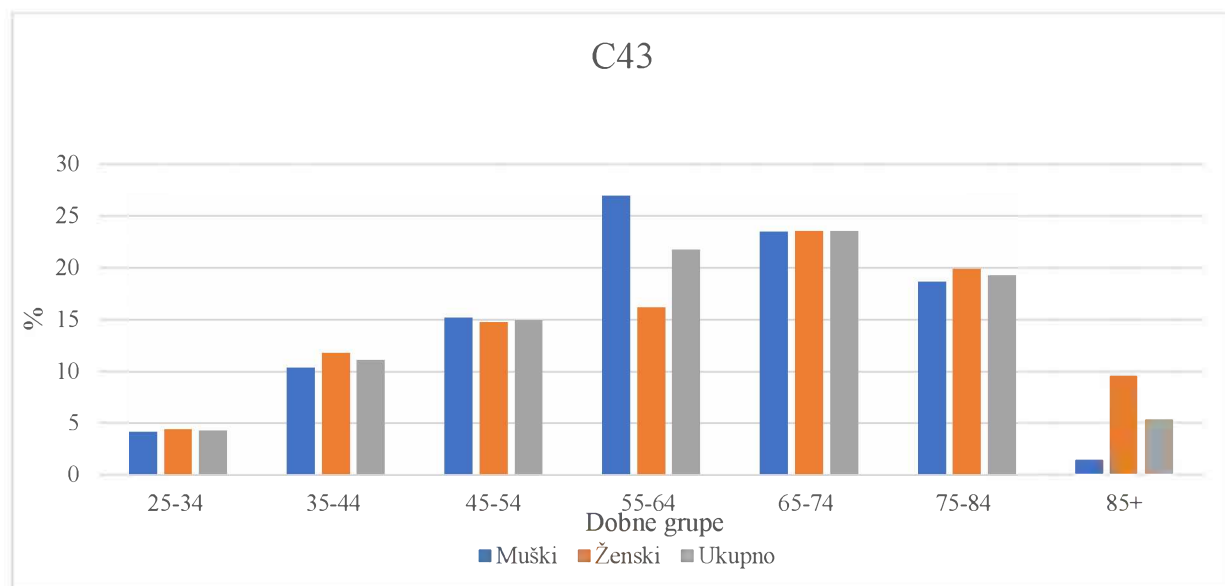


Grafikon 4.8.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od melanoma kože u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05.

Trend umiranja od melanoma kože u Crnoj Gori



Grafikon 4.8.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od melanoma kože u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.8.3. Smrtnost od melanoma kože u Crnoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.9 Rezultati za maligni tumor dojke

U periodu 1990–2018. registrovano je ukupno 2238 slučajeva smrti zbog malignog tumora dojke. Po ukupnoj smrtnosti od tumora na prvom je mjestu među ženama. Prosječan godišnji broj smrtnih slučajeva bio je 77.1, a prosječna starosno-standardizovana stopa 16.1/100,000 (Tabela 4.9.1)

Joinpoint regresija nije pokazala nijednu prekidnu tačku u kretanju trenda umiranja (Grafikon 4.9.1 i 4.9.2) za cjelokupnu populaciju svih žena i dobnih grupa. U posmatranom razdoblju stope mortaliteta od raka dojke značajno su porasle kod žena u Crnoj Gori, $AAPC=1.44\%$; 95% IP: 0.9–2.0 (Tabela 4.9.1, Grafikon 4.9.1).

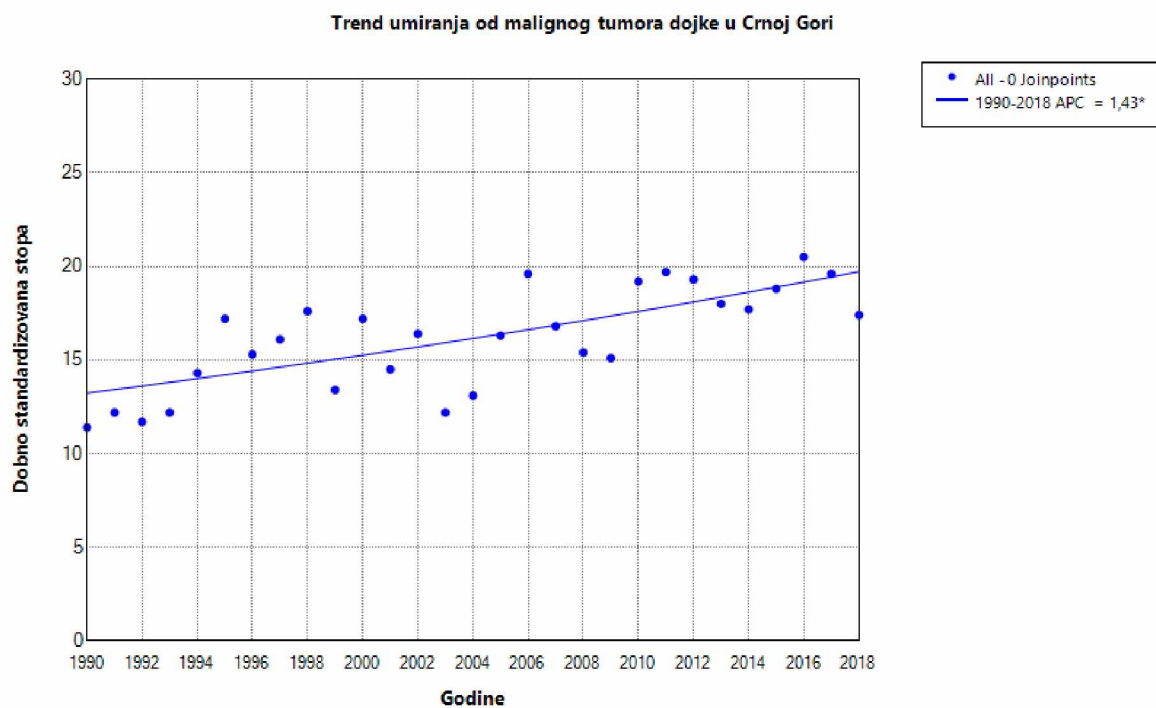
Starosna grupa 35–44 imala je najniži prosjek dobno-specifičnih stopa, a najviši prosjek broja slučajeva smrti zabilježen u dobnoj grupi 85+ godina. Najviše pogođena starosna grupa posmatrajući pojedinačno po godinama i cijeli opservirani period je starosna grupa 55–64 godine (27% svih slučajeva smrti od raka dojke) (Grafikon 4.9.3).

Dvije od šest dobnih grupa pokazale su smanjenje stopa tokom vremena statistički značajno za 35–44 ($AAPC=-3.3\%$; 95% IP: -6.4–(-0.1)), 45–54 ($AAPC=-0.7\%$; 95% IP: -1.6–0.3)), a trend povećanja zabilježen je u svim starijim grupama s prosječnim porastom godišnje od oko 3% (Tabela 4.9.1).

Tabela 4.9.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora dojke u Crnoj Gori za period 1990–2018.

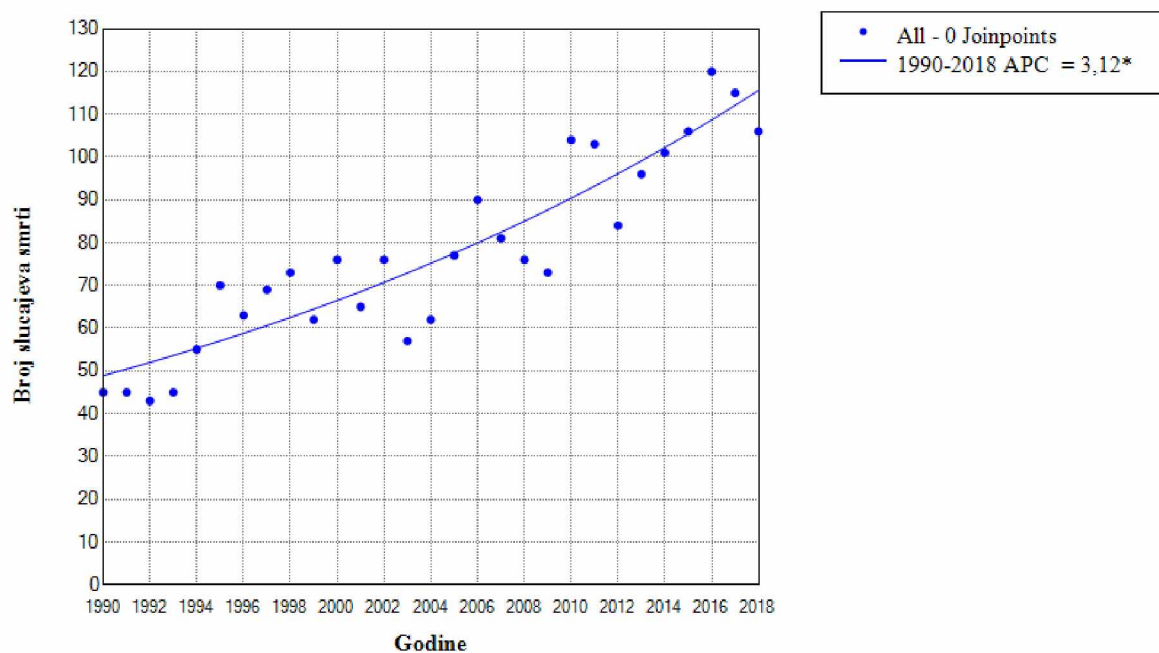
C50	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeck±SD		
Ženski	3.1* (2.6–3.8)	1.4* (0.9–2.0)	0.238* (0.154–0.322)	4.346* (4.305–4.387)	16.1±2.7	77.1±22.0	2238
0–4							
5–14							
15–24							1
25–34	-2.4 (-5.4–0.6)		-0.104 (-0.241–0.034)	-0.109 (-0.494–0.275)	1.9±3.1	0.9±1.4	26
35–44	-4.6* (-7.7–(-1.3))		-0.391* (-0.692–(-0.091))	1.609* (1.447–1.772)	11.5±7.3	5.0±3.2	145
45–54	0.3 (-0.6–1.3)	-0.7 (-1.6–0.3)	-0.243 (-0.615–0.130)	2.775* (2.684–2.866)	40.2±8.3	16.0±3.5	465
55–64	4.0* (2.9–5.1)	2.9* (1.9–3.9)	1.535* (1.049–2.021)	3.054* (2.975–3.133)	59.1±16.7	21.2±7.8	615
65–74	4.5* (3.4–5.6)	3.2* (2.1–4.3)	2.151* (1.431–2.870)	2.906* (2.820–2.991)	68.7±24.0	18.3±7.5	530
75–84	7.4* (5.5–9.3)	4.8* (3.1–6.5)	3.258* (2.256–4.259)	2.499* (2.395–2.603)	84.0±35.1	12.2±6.9	353
85+	7.5* (3.7–11.5)		6.755* (3.550–9.961)	1.267* (1.074–1.461)	104.7±89.9	3.5±3.5	103

AAPC – Average Annual Percentage Change -prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.

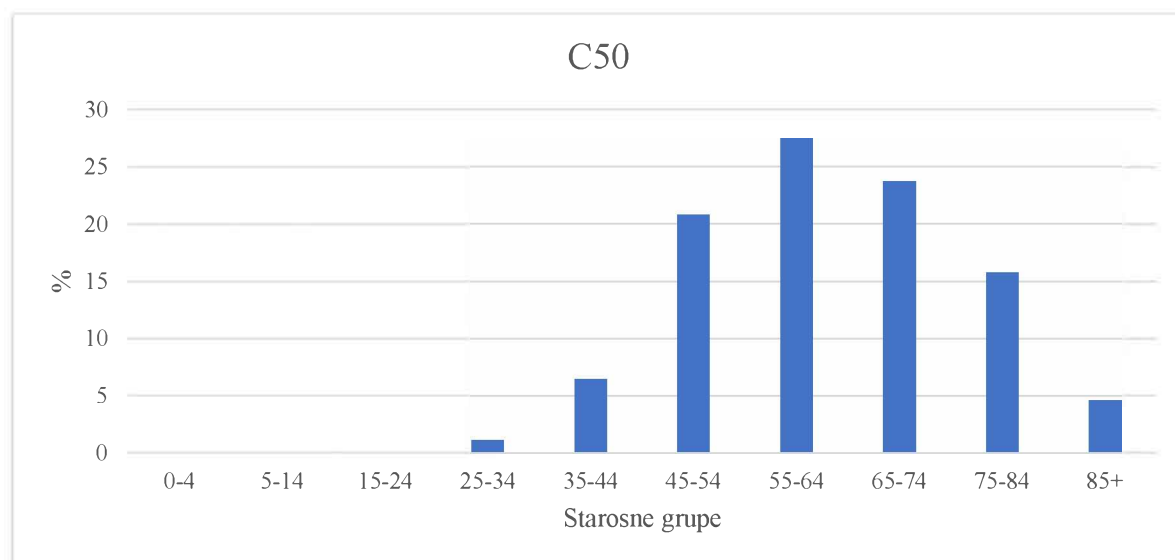


Grafikon 4.9.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora dojke u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05

Trend umiranja od malignog tumora dojke u Crnoj Gori



Grafikon 4.9.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora dojke u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.9.3. Smrtnost od malignog tumora dojke u Crnoj Gori po dobnim grupama za period od 1990–2018.

4.10 Rezultati za maligni tumor grlića materice

U Crnoj Gori u periodu od 1990–2018. od malignog tumora grlića materice umrlo je ukupno 438 osoba. Prosječan broj umrlih za posmatrani period po godini je bio 15.1, a prosječna dobno-standardizovana stopa 3.4/100,000 stanovnika Crne Gore (Tabela 4.10.1).

Od ukupnog broja umrlih od tumora nalazi se na 10. mjestu, a kod žena je šesti vodeći uzrok smrtnosti od malignih tumora.

Joinpoint regresija otkriva statistički značajan rast stopa u prosjeku za 2.6% godišnje [*AAPC* (95% IP)=2.6% (1.3–3.8); $p<0.001$] za period od 1990–2018. (Tabela 4.10.1, Grafikon 4.10.1).

Joinpoint regresija ne otkriva tačke u vremenu u kojima je došlo do značajnog preokreta u kretanju stopa umiranja. Za stope smrtnosti po dobnim grupama nije mogla biti sprovedena joinpoint regresija.

Linearna regresija potvrđuje slične promjene u kretanju stopa na ukupnom nivou [β (95% IP)=0.085 (0.042–0.128); $p<0.001$], uz otkrivanje statistički značajnog rasta stopa u dobnim grupama 45–54 [β (95% IP)=0.398 (0.164–0.632); $p=0.002$] i 55–64 [β (95% IP)=0.368 (0.077–0.659); $p=0.015$] (Tabela 4.10.1).

Joinpoint regresija ukazuje da i broj slučajeva smrti od malignog tumora grlića materice statistički značajno raste i to u prosjeku godišnje za 3.5% [*AAPC* (95% IP)=3.5% (2.2–4.7); $p<0.001$] za ukupni nivo, 3.4% [*AAPC* (95% IP)=3.4% (1.2–5.6); $p=0.004$] za starosnu grupu 45–54, 4.2% [*AAPC* (95% IP)=4.2% (1.9–6.4); $p=0.001$] za starosnu grupu 55–64 i 4.0% [*AAPC* (95% IP)=4.0% (1.1–6.9); $p=0.008$] za starosnu grupu 75–84 (Tabela 4.10.1). Joinpoint regresija ne otkriva tačke u vremenu u kojima je došlo do značajnog preokreta ni u kretanju broja slučajeva smrti od malignog tumora grlića materice (Grafikon 4.10.2). Registrovani rast u stopama i broju slučajeva je konstantan za cijeli posmatrani period 1990–2018.

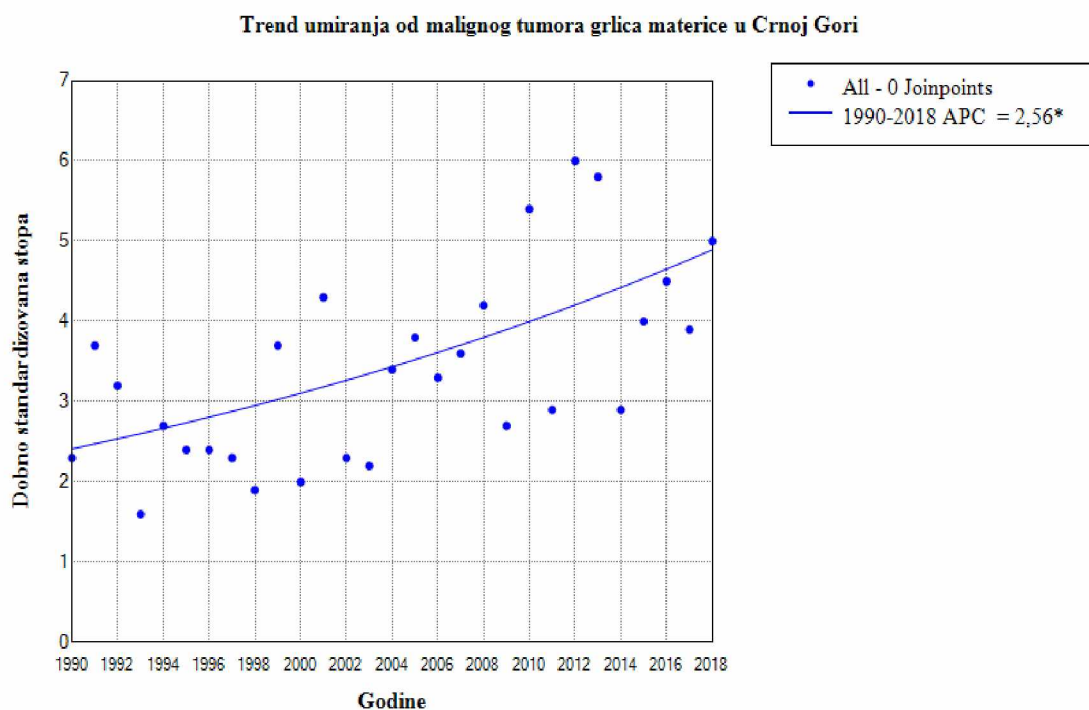
Poasonova regresija je potvrdila rast u broju slučajeva smrti na ukupnom nivou [β (95% IP)=0.034 (0.023–0.046); $p<0.001$], dobnim grupama 45–54 [β (95% IP)=0.048 (0.025–0.070); $p<0.001$], 55–64 [β (95% IP)=0.046 (0.024–0.068); $p<0.001$] i 75–84 [β (95% IP)=0.054 (0.016–0.092); $p=0.005$] (Tabela 4.10.1).

Među umrlim ženama od malignog tumora grlića materice najviše je starosti 55–64 (28.3%), zatim starosti 45–54 (27.6%) i starosti 65–74 (17.4%) (Grafikon 4.10.3).

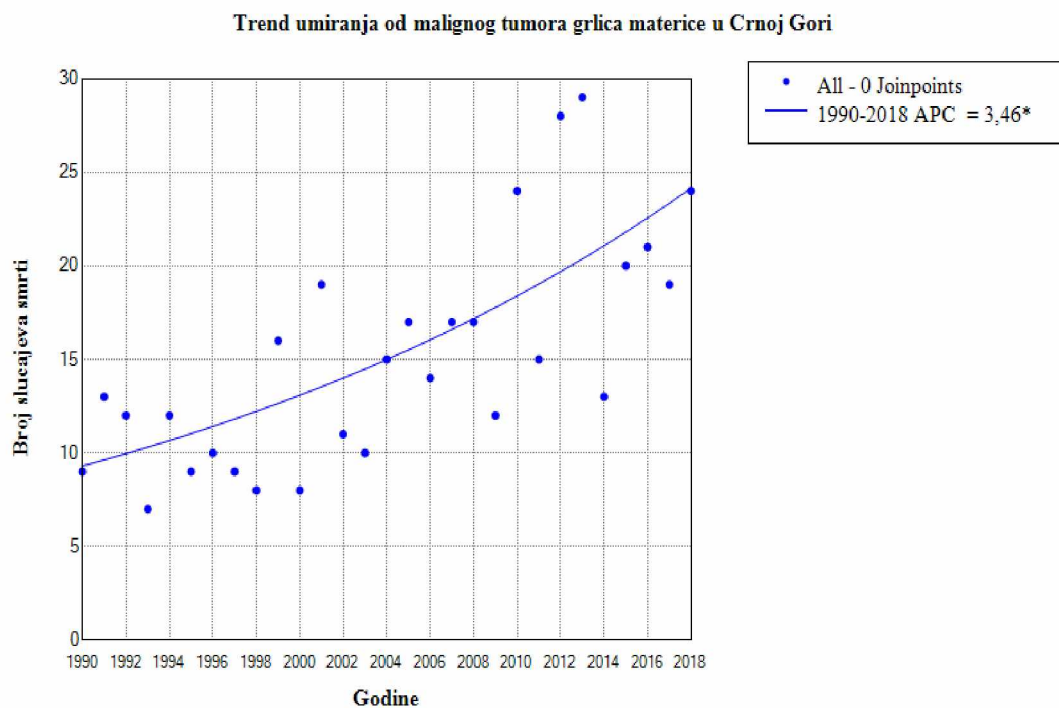
Tabela 4.10.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora grlića materice u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C53	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeck±SD		
Ukupno	3.5* (2.2–4.7)	2.6* (1.3–3.8)	0.085* (0.042–0.128)	0.034* (0.023–0.046)	3.4±1.2	15.1±5.9	438
0–4							0
5–14							0
15–24							0
25–34							10
35–44	-1.2 (-3.3–1.0)		-0.020 (-0.148–0.109)	-0.005 (-0.037–0.026)	1.9±1.2	4.5±2.8	56
45–54	3.4* (1.2–5.6)		0.398* (0.164–0.632)	0.048* (0.025–0.070)	4.2±2.6	10.2±6.1	121
55–64	4.2* (1.9–6.4)		0.368* (0.077–0.659)	0.046* (0.024–0.068)	4.3±2.9	11.7±7.0	124
65–74			0.010 (-0.245–0.265)	0.015 (-0.012–0.042)	2.7±1.5	9.9±5.5	76
75–84	4.0* (1.1–6.9)		0.307 (-0.091–0.705)	0.054* (0.016–0.092)	1.5±1.3	10.4±8.9	43

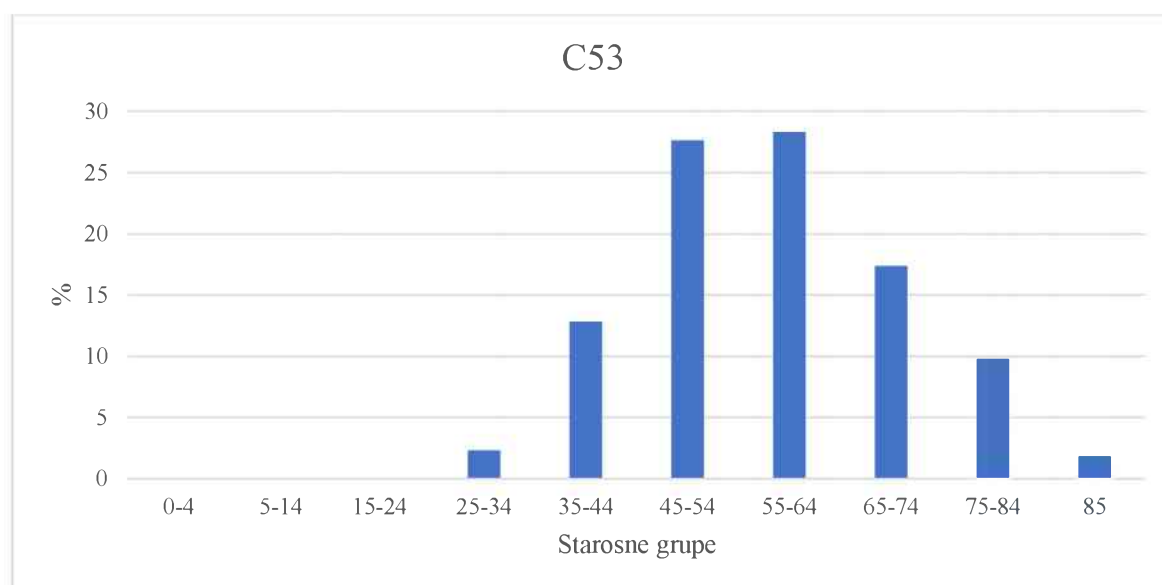
AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.



Grafikon 4.10.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora grlića materice u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.10.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora grlica materice u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.10.3. Smrtnost od malignog tumora grlica materice u Crnoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.11 Rezultati za maligni tumor jajnika

U Crnoj Gori u periodu od 1990–2018. od malignog tumora jajnika umrlo je ukupno 418 osoba (Tabela 4.11.1), što ga čini jedanaestim tumorom po smrtnosti od tumora na ukupnom nivou, a sedmim tumorom po smrtnosti kod žena. Prosječan broj umrlih po godini je 14.4, a prosječna dobno-standardizovana stopa 3.0/100,000.

Joinpoint regresijom se ne otkrivaju tačke u vremenu u kojima je došlo do nagle promjene trenda za stope (Grafikon 4.11.1). Stope umiranja od malignog tumora jajnika konstantno rastu ($p < 0.05$) s prosječnom procentualnom godišnjom promjenom od 1.9% [*AAPC* (95% IP): 1.9% (0.6–3.3)]. Joinpoint analiza se nije mogla sprovesti za dobne grupe.

Rezultati linearne regresije ukazuju na rast stopa i za ukupni nivo i za sljedeće dobne grupe: 55–64 [β (95% IP)=0.282 (0.039–0.526); $p=0.025$], 65–74 [β (95% IP)=0.587 (0.122–1.052); $p=0.015$], 75–84 [β (95% IP)=0.787 (0.253–1.321); $p=0.005$] (Tabela 4.11.1).

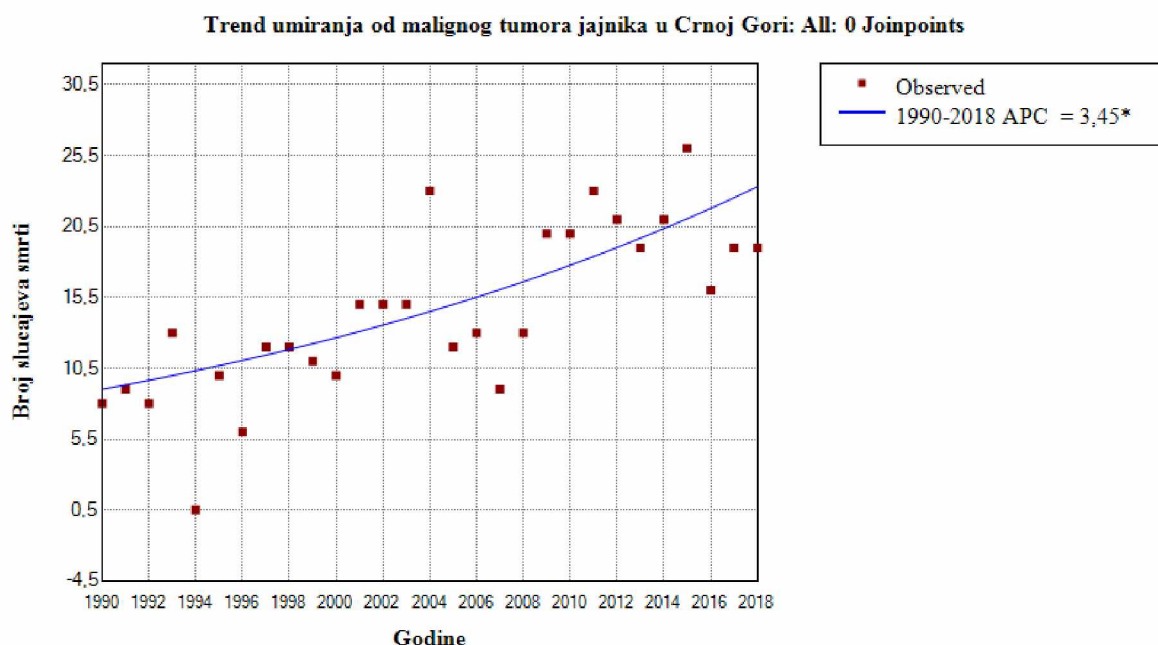
Osim stopa raste i broj slučajeva smrti (Grafikon 4.11.2) u prosjeku za 3.5% godišnje [*AAPC* (95% IP)=3.5% (2.2–4.7); $p < 0.001$]. Broj slučajeva raste u starijim dobnim grupama, s najvećim porastom u prosjeku od 6.2% (95% IP=3.1–9.4) godišnje za dobnu grupu 75–84, a ne tako mali porast bilježi se i u dobnim grupama 65–74 i 55–64 s prosječnim procentualnim promjenama rasta od 5.9% (95% IP=2.7–9.1; $p=0.001$) godišnje i 3.5% (95% IP=1.3–5.7; $p=0.002$) godišnje. Slični obrasci kretanja stopa su dobijeni i s Poasonovom regresijom (Tabela 4.11.1).

Prvi slučajevi smrti se bilježe u dobnoj grupi 44–54 godine kojoj pripada nešto više od petine slučajeva, a prvo mjesto pripada podjednako dobnim grupama 55–64 i 65–74 sa po 29.3%, a nešto manje od petine pripada dobnoj grupi 75–84, dok preko 84 godine nemamo registrovanih slučajeva smrti (Grafikon 4.11.3).

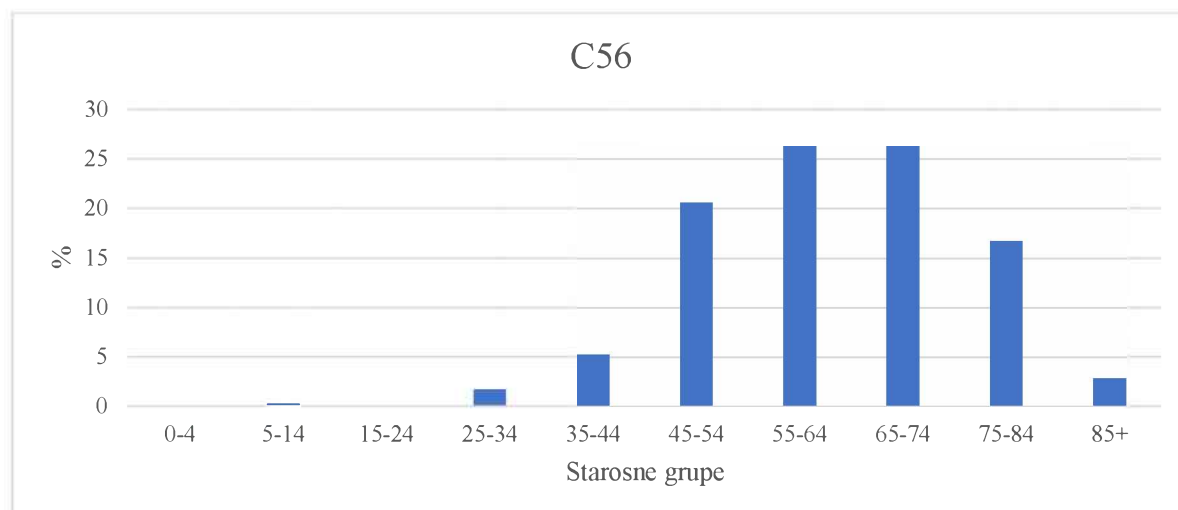
Tabela 4.11.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora jajnika u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C56	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeak \pm SD		
Ženski	3.4* (2.2–4.7)	1.9* (0.6–3.3)	0.066* (0.024–0.108)	0.038* (0.026–0.050)	3.0 \pm 1.1	14.4 \pm 5.9	418
0–4							0
5–14							1
15–24							0
25–34							7
35–44			0.046 (-0.053–0.145)	0.025 (-0.025–0.076)	1.7 \pm 2.2	0.8 \pm 0.9	22
45–54	0.2 (-2.5–3.0)		-0.020 (-0.234–0.181)	0.005 (-0.020–0.031)	7.3 \pm 4.5	3.0 \pm 1.8	86
55–64	3.5* (1.3–5.7)		0.282* (0.038–0.526)	0.039* (0.017–0.063)	10.6 \pm 5.8	3.8 \pm 2.3	110
65–74	5.9* (2.7–9.1)		0.587* (0.122–1.052)	0.054* (0.022–0.085)	14.3 \pm 11.2	3.8 \pm 3.1	110
75–84	6.2* (3.1–9.4)		0.787* (0.253–1.321)	0.071* (0.040–0.102)	16.4 \pm 13.3	2.4 \pm 2.2	70
85+							12

AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.



Grafikon 4.11.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora jajnika u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.11.3. Smrtnost od malignog tumora jajnika u Cerknoj Gori po dobnim grupama za period od 1990–2018.

4.12 Rezultati za maligni tumor prostate

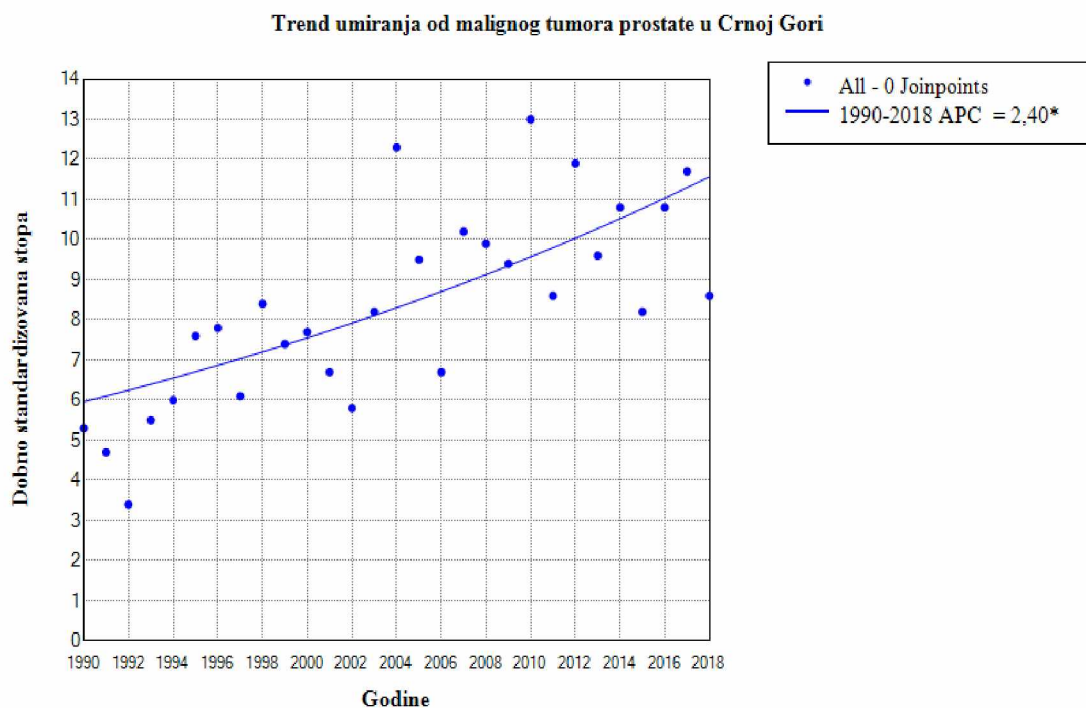
U Crnoj Gori u periodu od 1990–2018. od malignog tumora prostate umrlo je ukupno 1184 osobe (Tabela 4.12.1). Ovaj tumor je drugi vodeći uzrok smrtnosti kod muškaraca poslije tumora pluća. Prosječan broj umrlih po godini je 40.8, a prosječna dobno-standardizovana stopa 8.3/100,000. Za period od 1990–2018. stope su statistički značajno rasle u prosjeku za 2.4% godišnje [*AAPC* (95% IP)=2.4% (1.4–3.4); $p<0.001$]. Joinpoint regresija ne otkriva tačke u vremenu u kojima je došlo do značajne promjene u kretanju stopa umiranja (Grafikon 4.12.1). Za dobne grupe, za koje je mogla biti sprovedena, joinpoint regresija otkriva rast stopa smrtnosti kod osoba starosti 65–74 od 1.1% koji nije statistički značajan ($p=0.452$) i kod osoba starosti 75–84 od 2.7% koji je statistički značajan [*AAPC* (95% IP)=2.7% (1.3–4.1); $p<0.001$] (Tabela 4.12.1). Linearna regresija potvrđuje slične promjene u kretanju stopa, s rastom u svim starijim dobnim grupama.

Joinpoint regresija ukazuje da i broj slučajeva smrti od malignog tumora prostate značajno raste (Grafikon 4.12.2) i to u prosjeku godišnje za 4.6% [*AAPC* (95% IP)=4.6% (3.6–5.6); $p<0.001$] za ukupni nivo, 2.1% [*AAPC* (95% IP)=2.1% (0.1–4.2); $p=0.004$] za starosnu grupu 55–64, 6.3% [*AAPC* (95% IP)=6.3% (2.1–10.1); $p=0.003$] za starosnu grupu 65–74, 5.9% [*AAPC* (95% IP)=5.9% (4.3–7.4); $p<0.001$] za starosnu grupu 75–84. Posebno je izražen porast smrtnosti za muškarce starosti 65–74 u periodu 1990–1996. sa prosjekom od 27.4% godišnje. Nakon ovog perioda porast stopa od 1.2% godišnje nije statistički značajan ($p=0.197$). Takođe za starosnu grupu 85 + za period od 1990–2003. bilježi se pad u broju slučajeva od čak -5.2%, ali bez statističke značajnosti ($p=0.224$), a nakon toga za period 2003–2018. dolazi do naglog rasta u broju smrti u prosjeku za 11.4% godišnje [*AAPC* (95% IP)=11.4% (6.3–16.8); $p<0.001$]. Poasonova regresija je potvrdila isti rast broja smrti kod muškaraca, kao i za sve osobe starije od 55 godina (Tabela 4.12.1). Od ukupnog broja smrtnih slučajeva skoro 50% smrti se desi kod muškaraca starosti 75–84 godine, a skoro trećina u dobi 65–74. Nijedan smrtni slučaj nije zabilježen kod mladih od 45 godina (Grafikon 4.12.3).

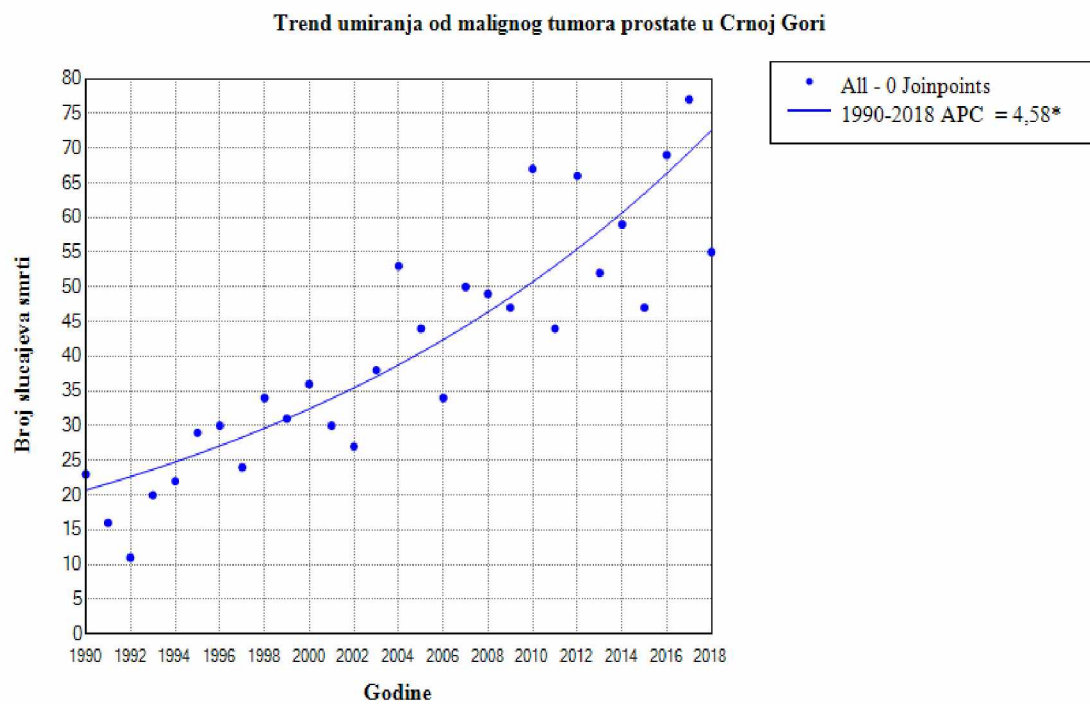
Tabela 4.12.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora prostate u Crnoj Gori za period 1990–2018.

C61	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeck±SD		
Muški	4.6* (3.6–5.6)	2.4* (1.4–3.4)	0.213* (0.139–0.286)	0.045* (0.038–0.052)	8.3±2.4	40.8±17.1	1184
0–4							
5–14							
15–24							
25–34			-0.003 (-0.023–0.016)	-0.010 (-0.294–0.273)	0.1±0.4	0.04±0.20	1
35–44			0.001 (-0.026–0.029)	0.065 (-0.147–0.277)	0.2±0.6	0.1±0.3	2
45–54			-0.020 (-0.109–0.068)	0.015 (-0.033–0.064)	0.2±1.9	0.9±0.7	25
55–64	2.1* (0.1–4.2)		0.212 (-0.113–0.538)	0.027* (0.007–0.048)	14.9±7.3	4.8±2.3	138
65–74	6.3* (2.1–10.7)	1.1 (-1.7–4.0)	1.244* (0.414–2.075)	0.030* (0.018–0.043)	58.7±20.8	12.3±4.9	358
75–84	5.9* (4.3–7.4)	2.7* (2.1–5.8)	5.840* (3.408–8.273)	0.059* (0.048–0.070)	194.1±72.3	18.6±10.6	540
85+	3.4 (-1.3–8.2)		9.813* (4.876–14.75)	0.058* (0.035–0.081)	204.9±135.3	4.1±3.2	120

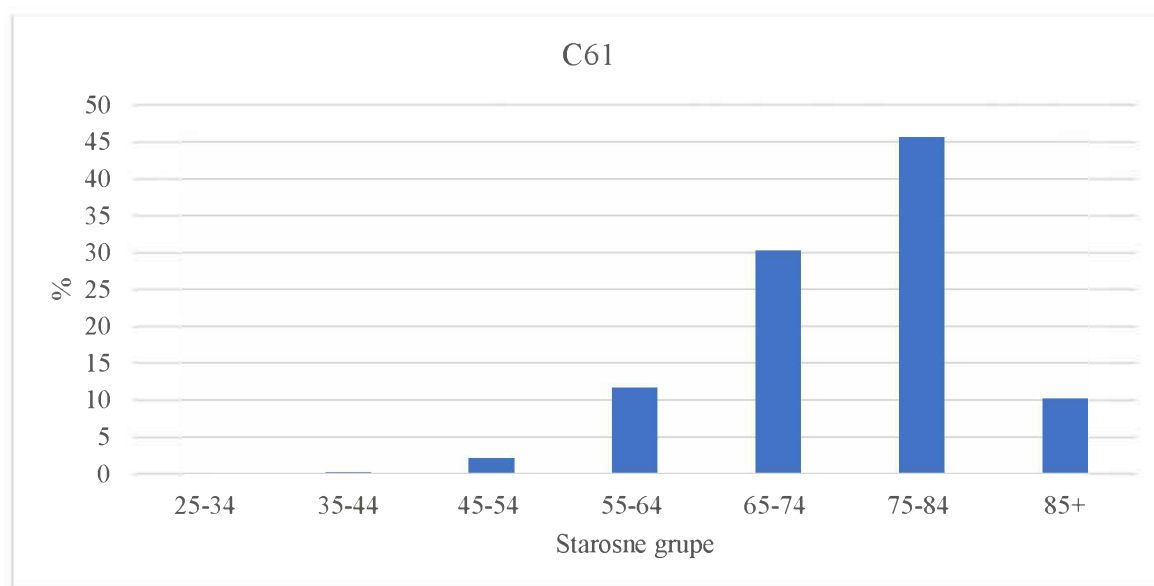
AAPC – Average Annual Percentage Change – prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.



Grafikon 4.12.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora prostate u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05 .



Grafikon 4.12.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora prostate u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05.



Grafikon 4.12.3. Smrtnost od malignog tumora prostate u Crnoj Gori po dobnim grupama za period od 1990–2018.

4.13 Rezultati za maligni tumor mokraćne bešike

Između 1990. i 2018. godine u Crnoj Gori je od raka mokraćne bešike umrlo ukupno 741 osoba, od čega 74.6% muškaraca i 25.4% žena, što ga čini 9. najčešćim uzrokom smrti od tumora u cjelini (deveto kod žena, osmo kod muškaraca). Prosječan godišnji broj smrtnih slučajeva bio je 25.6 (19.1 kod muškaraca, 6.5 kod žena), s prosječnom starosno-standardizovanom stopom smrtnosti od 2.4/100,000 (4.1/100,000 kod muškaraca, 1.1/100,000 kod žena). Primjetno je da su stope mortaliteta kod muškaraca bile 2.9 puta veće nego kod žena (Tabela 4.13.1).

Joinpoint regresiona analiza nije identifikovala nijednu vremensku tačku u kojoj je došlo do nagle promjene trenda stopa. Podaci pokazuju konzistentan porast stope mortaliteta od raka mokraćne bešike sa statističkim značajem ($P < 0.05$) i za ukupnu populaciju i posebno za muškarce, s prosečnim procentualnim godišnjim promjenama redom od 2.0% [*AAPC* (95% IP): 2.0% (0.8–3.5)] i 2.2% [*AAPC* (95% IP): 2.2% (0.9–4.1)] (Tabela 4.13.1, Grafikon 4.13.1).

Zbog malog broja slučajeva smrti ili vrijednosti blizu nule za određene godine, joinpoint regresija nije mogla da se sprovede za starosne grupe. Rezultati linearne regresije ukazuju na povećanje stopa kako za ukupnu populaciju, tako i po polu, s izraženim povećanjem primijećenim u starijim starosnim grupama (Tabela 4.13.1).

Pored porasta stope mortaliteta, primjetan je godišnji porast broja slučajeva smrti od malignog tumora mokraćne bešike u Crnoj Gori (Grafikon 4.13.2). Prosječan godišnji porast bio je 4.0% za ukupnu populaciju, s porastom od 4.2% kod muškaraca i 3.7% kod žena, sa statističkim parametrima (*AAPC* (95% IP): 4.0% (2.8–5.5), < 0.001 ; 4.2% (2.9–5.9), 0.003; i 3.7% (1.7–6.4), 0.004).

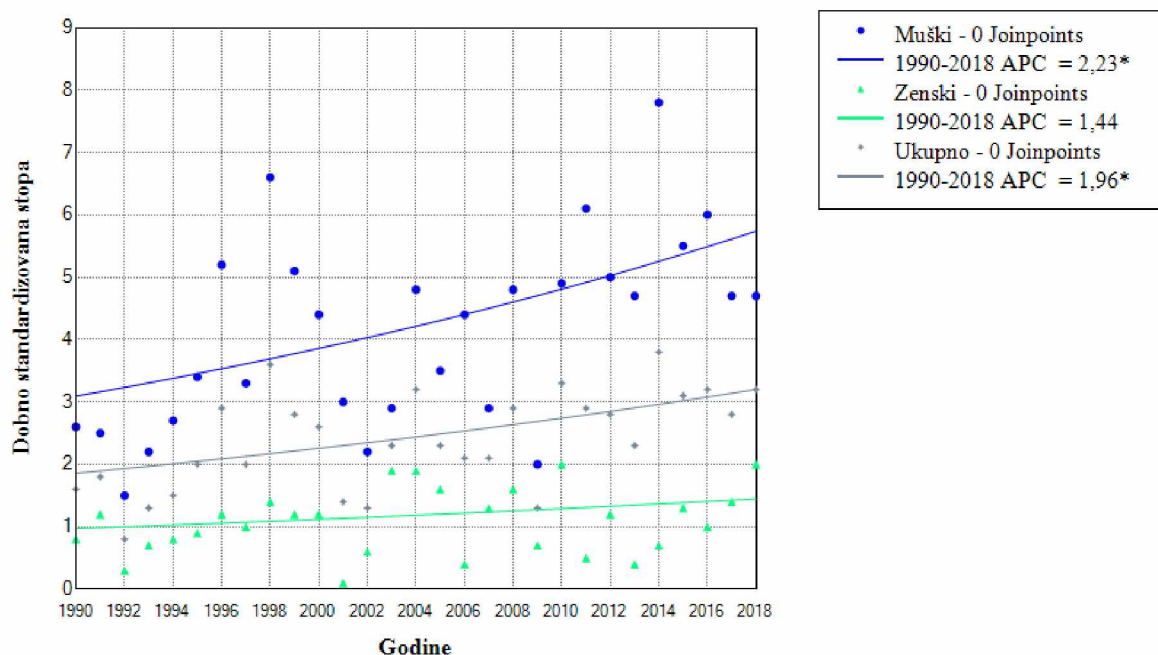
Povećanje stope mortaliteta i broja umrlih, kako u celini, tako i po polu, posljedica je povećanja stopa i slučajeva u starijim starosnim grupama (Tabela 4.13.1). Većina smrtnih slučajeva od malignog tumora mokraćne bešike dogodila se u starosnim grupama od 65–74 (35.4%), 75–84 (33.3%) i 55–64 (17%) (Grafikon 4.13.3).

Tabela 4.13.1. Deskriptivna statistika za broj slučajeva i stope smrtnosti i rezultati regresionih analiza trenda umiranja od malignog tumora mokraćne bešike u Crnoj Gori za period 1990–2018

C67	Joinpoint regresija za broj slučajeva smrti	Joinpoint regresija za stope smrtnosti	Linearna regresija za stope smrtnosti	Poasonova regresija za broj slučajeva smrti	Stope smrtnosti	Broj slučajeva smrti	Ukupan broj slučajeva smrti
	AAPC (95% IP)		β (95% IP)		Prosjeak \pm SD		
Muškarci	4.2* (2.9–5.9)	2.2* (0.9–4.1)	0.102* (0.044–0.161)	0.043* (0.033–0.053)	4.1 \pm 1.5	19.1 \pm 8.8	553
15–24							1
25–34							0
35–44							4
45–54					2.0 \pm 2.4	0.8 \pm 0.9	22
55–64	2.1* (0.2–4.5)		0.177 (-0.107–0.463)	0.032* (0.008–0.056)	10.6 \pm 6.3	3.4 \pm 2.0	99
65–74	9.5* (1.5–18.2)		0.939* (0.361–1.518)	0.038* (0.021–0.055)	31.1 \pm 14.8	6.6 \pm 3.3	192
75–84	4.2* (0.2–8.3)		1.648* (0.303–2.994)	0.056* (0.038–0.075)	66.6 \pm 32.2	6.2 \pm 3.9	181
85+	6.7* (4.2–9.4)		5.454* (2.159–8.749)	0.078* (0.042–0.114)	89.7 \pm 84.9	1.9 \pm 1.9	54
Žene	3.7* (1.7–6.4)	1.4 (-0.8–4.5)	0.015 (-0.008–0.039)	0.036* (0.019–0.054)	1.1 \pm 0.5	6.5 \pm 2.1	188
15–24							0
25–34							0
35–44							2
45–54							6
55–64	1.8 (-0.7–4.4)		0.068 (-0.039–0.176)	0.038 (-0.008–0.084)	2.6 \pm 2.4	0.9 \pm 0.8	27
65–74	0.5 (-2–3)		-0.120 (-0.365–0.111)	<-0.001 (-0.029–0.026)	9.3 \pm 5.2	2.4 \pm 1.4	70
75–84	5.4* (3.1–7.7)		0.592* (0.168–1.016)	0.063* (0.032–0.094)	15.8 \pm 10.4	2.3 \pm 1.7	66
85+	6.4* (4.2–8.6)		1.825* (0.825–2.825)	0.151* (0.068–0.233)	18.5 \pm 26.6	0.6 \pm 0.9	17
Ukupno	4.0* (2.8–5.5)	1.9* (0.8–3.5)	0.054* (0.024–0.084)	0.041* (0.033–0.050)	2.4 \pm 0.8	25.5 \pm 10.8	741
15–24							1
25–34							0
35–44							6
45–54	-0.4 (-3.4–2.7)		-0.020 (-0.081–0.033)	<-0.001 (-0.050–0.037)	1.3 \pm 1.3	0.9 \pm 0.9	28
55–64	2.6*(0.5–4.8)		0.127 (-0.019–0.274)	0.033* (0.012–0.055)	6.4 \pm 3.3	4.3 \pm 2.3	126
65–74	6.0* (1.6–10.6)		0.343* (0.056–0.630)	0.027* (0.013–0.042)	18.9 \pm 6.8	9.0 \pm 3.6	262
75–84	5.4* (4.0–6.9)		1.109* (0.617–1.601)	0.058* (0.042–0.074)	35.7 \pm 14.2	8.5 \pm 4.8	247
85+	8.1* (5.8–10.6)		3.200* (1.854–4.55)	0.068* (0.052–0.084)	44.9 \pm 39.8	2.4 \pm 2.5	71

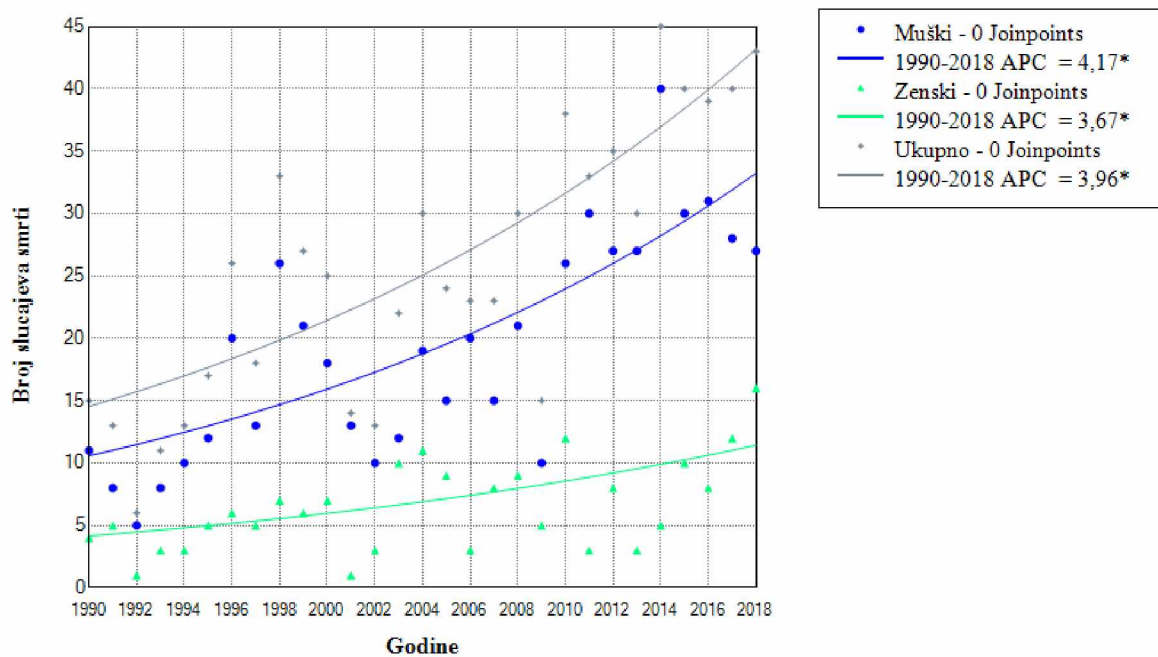
AAPC – Average Annual Percentage Change -prosječna procentualna godišnja promjena, β – regresioni koeficijent, IP – interval povjerenja, SD – standardna devijacija, *AAPC and β su statistički značajno različiti od 0 za $p < 0.05$.

Trend umiranja od malignog tumora mokraćne beške u Crnoj Gori

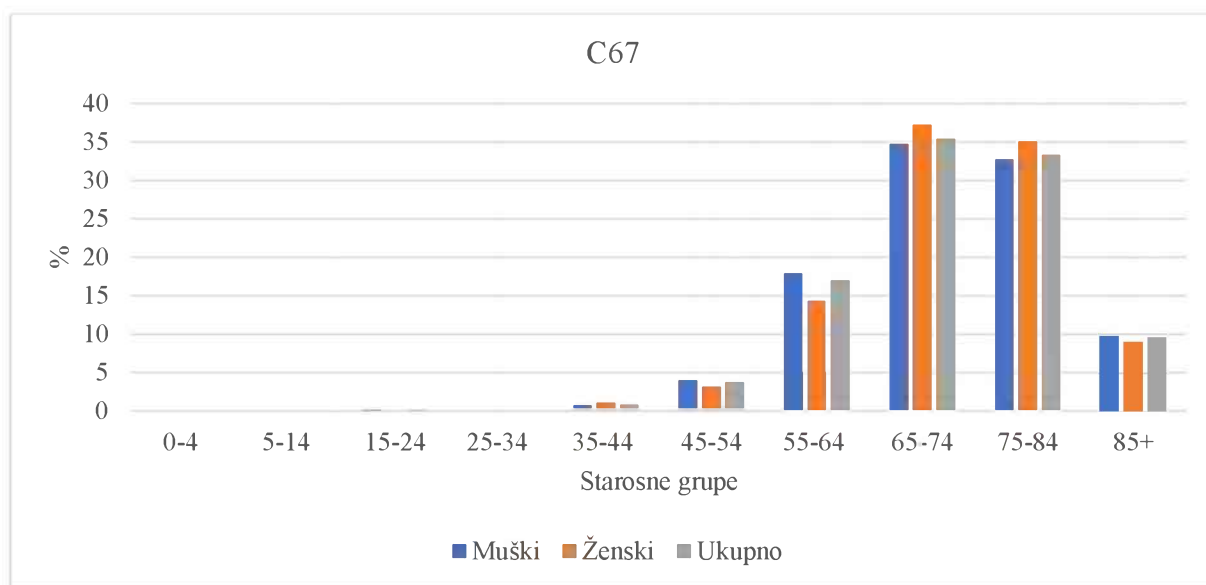


Grafikon 4.13.1. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (stope) od malignog tumora mokraćne beške u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05

Trend umiranja od malignog tumora mokraćne beške u Crnoj Gori



Grafikon 4.13.2. Joinpoint regresiona analiza smrtnosti (broj slučajeva) od malignog tumora mokraćne beške u Crnoj Gori za period 1980–2018. APC – Annual Percentage Change – godišnja procentualna promjena. *APC značajno različit od 0 za p vrijednost < 0.05



Grafikon 4.13.3. Smrtnost od malignog tumora mokraćne bešike u Crnoj Gori po dobnim grupama za period od 1990—2018.

4.14 Stope smrtnosti od malignih tumora po godinama, najučestaliji tumori po smrtnosti u Crnoj Gori, poređenje sa zemljama regiona.

U Tabeli 4.14.1 prikazane su sirove i standardizovane stope smrtnosti razmatranih malignih tumora po godinama za period 1980–2018.

Tabela 4.14.1. Sirove i dobno-standardizovane stope umiranja od razmatranih malignih tumora u Crnoj Gori.

	C15		C16		C18-21		C22		C25		C32		C33-34		C43		C50		C53		C56		C61		C67	
godine	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A
1990	0.47	0.41	7.0	5.8	5.7	4.9	4.2	3.5	5.4	4.4	2.8	2.4	25.3	22.2	1.2	1.0	13.87	11.4	2.8	2.3	2.5	2.0	7.2	5.3	2.3	1.6
1991	1.46	1.31	5.4	4.7	7.3	6.2	5.7	5.0	2.8	2.4	3.1	2.6	24.7	21.6	0.6	0.5	14.53	12.2	4.2	3.7	2.9	2.3	5.2	4.7	2.1	1.8
1992	1.13	0.91	5.6	4.7	5.3	4.4	4.0	3.3	5.0	4.3	3.7	3.0	21.1	17.9	1.6	1.2	13.76	11.7	3.8	3.2	2.6	2.2	3.6	3.4	1.0	0.8
1993	1.92	1.59	4.5	3.6	5.8	4.5	4.5	3.6	4.0	3.4	2.4	2.2	23.0	19.3	1.4	1.3	14.28	12.2	2.2	1.6	4.1	3.5	6.4	5.5	1.8	1.3
1994	0.95	0.77	6.0	5.0	7.8	6.2	5.1	4.0	6.2	4.9	4.1	3.5	27.6	22.4	1.9	1.4	17.34	14.3	3.8	2.7	0.0	0.0	7.0	6.0	2.1	1.5
1995	1.89	1.42	8.7	6.8	9.1	6.9	6.1	4.6	5.4	4.1	3.6	2.9	29.3	23.4	0.5	0.4	21.93	17.2	2.8	2.4	3.1	2.6	9.2	7.6	2.7	2.0
1996	2.81	2.20	6.6	5.0	9.5	7.0	5.9	4.6	6.4	5.0	3.3	2.5	26.4	20.9	1.7	1.3	19.60	15.3	3.1	2.4	1.9	1.3	9.4	7.8	4.1	2.9
1997	1.55	1.21	6.4	5.0	7.8	5.8	4.0	2.9	5.9	4.4	4.7	3.7	30.0	23.0	0.6	0.5	21.34	16.1	2.8	2.3	3.7	2.7	7.5	6.1	2.8	2.0
1998	1.39	1.18	7.9	6.0	9.1	6.7	5.4	3.9	4.8	3.5	4.2	3.2	29.7	22.6	0.6	0.5	22.44	17.6	2.5	1.9	3.7	2.9	10.6	8.4	5.1	3.6
1999	0.77	0.60	6.6	5.0	9.1	6.9	5.5	4.0	6.1	4.4	4.3	3.3	34.9	26.6	1.5	1.2	18.96	13.4	4.9	3.7	3.4	2.6	9.6	7.4	4.1	2.8
2000	0.99	0.65	7.1	4.7	8.8	5.9	7.4	4.6	6.8	4.7	6.0	4.1	45.0	30.2	1.3	0.9	24.77	17.2	2.6	2.0	3.3	2.5	12.1	7.7	4.1	2.6
2001	2.31	1.57	2.0	1.4	8.7	5.9	4.9	3.4	5.3	3.4	6.6	4.5	42.2	28.6	1.2	0.8	21.09	14.5	6.2	4.3	4.9	3.5	10.0	6.7	2.3	1.4
2002	1.97	1.32	6.9	4.3	6.4	6.0	6.7	4.4	6.4	4.2	4.9	3.3	44.1	30.3	1.0	0.6	24.57	16.4	3.6	2.3	4.8	3.0	9.0	5.8	2.1	1.3
2003	1.14	0.92	6.4	4.3	10.0	6.6	5.2	3.2	6.2	4.1	6.4	4.6	48.3	33.2	1.1	0.8	18.36	12.2	3.2	2.2	4.8	3.0	12.6	8.2	3.6	2.3
2004	1.79	1.34	6.2	4.1	10.8	7.3	5.4	3.8	6.4	4.5	7.0	4.9	46.8	31.7	0.3	0.2	19.91	13.1	4.8	3.4	7.4	5.1	17.6	12.3	4.9	3.2
2005	2.28	1.69	7.0	4.5	7.8	4.8	9.1	5.5	8.6	5.0	5.5	3.8	50.7	33.8	1.5	1.1	24.73	16.3	5.5	3.8	3.9	2.6	14.6	9.5	3.9	2.3
2006	2.44	1.58	8.5	5.7	11.1	7.3	8.1	5.2	8.3	4.9	6.4	4.3	45.0	29.2	1.1	0.7	28.89	19.6	4.5	3.3	4.2	3.1	11.2	6.7	3.7	2.1
2007	1.95	1.23	6.5	4.0	10.9	6.8	5.7	3.5	5.4	3.4	6.2	4.0	47.6	31.3	2.1	1.5	25.94	16.8	5.4	3.6	2.9	1.9	16.5	10.2	3.7	2.1
2008	1.30	0.84	4.7	2.9	11.2	7.0	6.0	3.5	6.3	4.0	3.4	2.1	46.6	29.4	1.1	0.8	24.30	15.4	5.4	4.2	4.2	2.1	16.1	9.9	4.9	2.9
2009	2.59	1.70	6.3	3.7	13.1	7.7	5.3	3.0	8.3	5.2	6.8	4.3	44.2	28.2	0.8	0.6	23.29	15.1	3.8	2.7	6.4	4.1	15.4	9.4	2.4	1.3
2010	3.39	2.17	9.5	5.6	15.8	9.4	8.6	5.1	9.0	5.4	3.9	2.4	48.6	30.3	1.6	1.1	33.15	19.2	7.6	5.4	6.4	3.8	21.9	13.0	6.1	3.3
2011	2.74	1.79	6.9	3.5	16.8	10.1	7.3	3.8	10.8	6.3	4.2	2.5	52.7	31.9	2.6	1.7	32.82	19.7	4.8	2.9	7.3	4.5	14.4	8.6	5.3	2.9
2012	2.09	1.35	5.2	3.0	16.4	8.8	4.4	2.3	10.2	6.0	4.7	2.8	47.4	28.3	2.6	1.7	26.75	19.3	8.9	6.0	6.7	3.9	21.5	11.9	5.6	2.8
2013	2.58	1.72	7.1	4.2	11.9	6.8	6.0	3.0	10.0	5.7	3.9	2.2	42.5	25.0	2.4	1.5	30.55	18.0	9.2	5.8	6.0	3.5	16.9	9.6	4.8	2.3
2014	3.70	2.34	6.3	4.0	16.4	9.4	5.8	3.2	11.6	6.7	5.0	2.8	42.6	24.4	1.6	1.0	32.12	17.7	4.1	2.9	6.7	3.3	19.2	10.8	7.2	3.8
2015	1.93	1.09	6.8	3.8	16.9	9.4	6.6	3.3	11.1	6.0	4.2	2.7	48.4	27.2	2.7	1.9	33.7	18.8	6.4	4.0	8.3	5.1	15.3	8.2	6.4	3.1
2016	2.89	1.49	8.2	4.3	21.4	10.7	8.5	4.4	12.4	6.3	5.5	3.2	47.7	26.4	2.4	1.4	38.15	20.5	6.7	4.5	5.1	3.0	22.4	10.8	6.3	3.2
2017	2.73	1.49	5.8	3.0	21.4	11.5	7.7	3.8	8.8	4.9	5.8	2.9	47.9	26.6	3.1	1.9	36.55	19.6	6.0	3.9	6.0	3.0	25.0	11.7	6.4	2.8
2018	1.61	0.90	7.4	4.0	18.8	9.2	6.9	3.1	10.0	4.9	5.5	2.9	43.4	23.4	2.7	1.6	33.7	17.4	7.6	5.0	6.0	3.3	17.9	8.6	6.9	3.2
Prosjeck	2.0	1.3	6.5	4.4	11.4	7.2	6.1	3.8	7.4	4.7	4.8	3.2	39.8	26.5	1.6	1.1	24.53	16.1	4.8	3.4	4.6	3.0	13.3	8.3	4.1	2.4

C – sirova stopa, A – standardizovana stopa u odnosu na svjetsku snadardnu populaciju

Tabela 4.14.2. Najučestaliji maligni tumori prema ukupnom broju slučajeva smrti u Crnoj Gori za period 1990–2018.

Rang	Muški		Ženski		Ukupno	
1	C33-34	5485	C50	2237	C33-34	7167
2	C18-C21	1220	C33-34	1682	C50	2237
3	C61	1184	C18-C21	858	C18-C21	2027
4	C16	770	C25	565	C25	1330
5	C25	765	C22	455	C61	1184
6	C32	701	C53	438	C16	1180
7	C22	641	C56	418	C22	1096
8	C67	553	C16	410	C32	856
9	C15	277	C67	188	C67	741
10	C43	145	C32	155	C53	438
11	C50		C43	136	C56	418
12	C53		C15	76	C15	353
13	C56		C61		C43	281

Najučestaliji maligni tumori po smrtnosti u Crnoj Gori su: maligni tumor pluća i dušnika, maligni tumor dojke i kolorektalni; kod muškaraca: maligni tumor pluća, kolorektalni tumor, maligni tumor pankreasa; kod žena: maligni tumor dojke, maligni tumor pluća i kolorektalni (Tabela 4.14.2).

Tabela 4.14.3. Poređenje procijenjenih standardizovanih stopa smrtnosti (evropska standardna populacija) za izučavane maligne tumore po polu i zemljama regiona za 2018. godinu.

	C15		C16		C18-21		C22		C25		C32		C33-34		C43		C50	C53	C56	C61	C67	
Zemlje Južne Evrope	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	F	F	F	M	M	F
Albanija	2.5	0.4	21.3	7.7	6.8	4.5	15.1	8.9	9.5	3.2	4.8	0.6	49.9	8.6	0.8	0.6	15.1	3.2	2.3	17	14.8	3.3
Bosna i Hercegovina	4.3	0.8	16.1	7.5	28.1	14.7	12.3	8.1	11.7	7.7	6.4	0.6	79.0	16.2	2.2	1.5	21.1	6.3	7.4	19.9	8.1	2.1
Hrvatska	4.8	0.9	15.3	7.2	43.6	19.9	12.7	4.1	12.7	9.3	6.0	0.3	74.0	21.7	4.6	2.5	27.3	5.2	9.0	27.3	12.8	3.3
Kipar	2.0	0.6	9.3	6.8	23.5	10.6	9.8	4.6	13.5	5.9	1.5	0.1	63.7	10.9	3.0	1.4	24.7	2.2	9.6	27.6	11.5	2.3
Grčka	2.3	0.4	9.3	4.6	20.4	11.5	10.5	4.1	12.4	7.9	3.8	0.2	81.1	17.5	2.3	1.6	20.2	2.9	6.0	15.7	12.9	1.5
Italija	2.8	0.7	10.3	5.1	20.6	12.7	14	4.4	11.9	8.9	2.3	0.3	44.8	17.2	3.1	1.6	20.3	2.1	5.7	10.7	8.3	1.7
Makedonija	2.8	0.4	18	7.2	21.8	16.6	10.6	4.8	13.5	7.7	8.1	0.7	65.7	14.5	4.0	2.2	24.8	4.9	5.2	24.5	9.0	1.9
Malta	5.6	0.6	10.1	4.1	21.3	16.5	5.2	1.8	14.5	11.4	2.1	0.0	46.3	10.6	2.2	1.4	18.7	2.3	7.9	13.5	7.7	2.2
Crna Gora	4.1	0.5	8.3	4.8	16.9	11.4	9.2	4.0	10.5	5.5	10.8	2.4	75.1	18.8	1.2	1.3	32.0	5.6	4.4	20.7	6.4	2.4
Portugal	7.9	0.5	17.4	7.7	29.5	14.9	13.1	3.3	11.2	6.0	4.8	0.2	49.1	10.4	2.5	1.6	16.6	3.9	4.3	18.9	9.1	1.9
Srbija	5.2	1.0	11.8	5.2	35.4	17.6	9.4	5.3	14.5	9.5	7.1	0.7	88.1	31.1	4.7	2.6	31.9	9.5	9.5	22.1	12.5	2.7
Slovenija	6.0	0.8	12.4	5.7	27.2	14.1	11.5	4.1	14.9	8.8	3.5	0.6	56.5	26	4.8	3.2	20.2	4.0	7.8	25.6	8.2	2.2
Španija	5.2	0.7	9.5	4.4	26.8	12.7	11.5	3.3	10.8	7.5	3.4	0.3	51.9	14.4	1.9	1.3	15.4	2.3	5.4	13.2	11.2	1.8

Izvor: Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer. 2018; 103:356–387.

Crna Gora se po stopama smrtnosti od malignog tumora grkljana nalazi na prvom mjestu od zemalja regiona kod oba pola. Prvo mjesto zauzima i po smrtnosti od malignog tumora dojke, a treće po smrtnosti grlića materice (Tabela 4.14.3).

Tumori za koje je Crna Gora ima najmanje stope u odnosu na zemlje u regionu su maligni tumor želuca kod muškaraca i maligni tumor mokraćne bešike kod muškaraca, a niske stope u odnosu na zemlje regiona se bilježe i za kolorektalni tumor kod muškaraca (druga pozicija), kolorektalni tumor kod žena (treća), maligni tumor jetre kod muškaraca (druga), maligni tumor pankreasa i kod žena i kod muškaraca (druga), melanom kože i kod muškaraca i kod žena (drugo) i maligni tumor jajnika (treće) (Tabela 4.14.3).

Tabela 4.14.4. Poređenje trendova (*AAPC*) smrtnosti od malignih tumora Crne Gore i zemalja regiona u skladu s dostupnom literaturom

	Srbija ³⁴⁰ -1991–2015		Slovenija ³⁴² -1999–2008		Hrvatska ³⁴² -1999–2008		Crna Gora 1990–2018	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
C15	0.9²³	0.4 ²³	-2.5 ⁴⁴ 1980-2016	-5	-2.78⁴⁴ 1985-2016	-1.3	0.9	-4
C16	-2.1	-2	-3.5	-4.3	-3	-0.7	-1.8	-0.4
C18-21	1.6	0.5	-0.3	0.2	1.5	0.5	2.6	2.3
C22	1.3³⁴¹	1.5³⁴¹					-1.1	0
C25	1.4	1.9	1.4	2.7	1	2.3	1.3	2.2
C32			-4.3	-0.2	-3.9	-1.8	-0.2	-
C33-34	1	3.7	-1.2	2.1	-0.8	3.1	0.3	3.1
C43			1.4	2.4	0.7	2.8	-	-
C50		0.3		-2.2		-1		1.4
C53		0.1		-4.4		(-0.5) ³⁴³ 1990-2016		2.6
C56		0.9		0.7		0.5		1.9
C61	1.9		1.1		2.3		2.4	
C67	0.9	0.9	1.9	3.7	0.5	-0.5	2.2	1.4

Boldovano – indikuje da je trend na nivou zemlje značajan

U Tabeli 4.14.4 prikazane su uporedne procentualne godišnje promjene smrtnosti u % od malignih tumora za Crnu Goru i sljedeće zemlje regiona prema dostupnoj literaturi: Srbiju, Sloveniju, Hrvatsku.

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

statistički neznačajnim rastom za tumor pluća. Za razliku od Crne Gore, Slovenija prezentuje povoljnije trendove smrtnosti za sve maligne tumore.

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

5 DISKUSIJA

Ovo je prva studija analize trenda umiranja od malignih tumora u Crnoj Gori. Analizirana je smrtnost od malignih tumora: jednjaka, želuca, debelog crijeva, jetre, pankreasa, grkljana, dušnika i pluća, melanoma kože, dojke, grlića materice, jajnika, prostate, mokraćne bešike. U obzir su uzeti nacionalni podaci o uzrocima smrti za period 1990–2018, a primijenje su tri regresione tehnike: joinpoint regresija, linearna regresija i Poasonova regresija.

Za svaki od navedenih tumora napravljena je diskusija u odnosu na promjene u trendu smrtnosti na globalnom nivou, na evropskom nivou i u odnosu na zemlje regiona za koje postoje dostupna istraživanja sa sličnom tematikom. Takođe je napravljena diskusija u odnosu na moguće doprinoseće faktore za registrovane trendove smrtnosti pojedinačno za svaki od razmatranih tumora. Promjene u trendu su diskutovane u skladu s aktivnostima koje su u Crnoj Gori preduzete s ciljem suzbijanja tumora i smanjenja smrtnosti.

Maligni tumor jednjaka

U Crnoj Gori od malignog tumora jednjaka umre u prosjeku godišnje 12 osoba, pri čemu je veći broj smrtnih slučajeva kod muškaraca, koji čine 78.5% slučajeva. Stope su ostale stabilne tokom perioda posmatranja, ali je došlo do statistički značajnog povećanja broja slučajeva smrti za muškarce. Prosječna starosno-standardizovana stopa od 1.3/100,000 stanovnika Crne Gore za posmatrani period bila je otprilike četiri puta niža od globalnog prosjeka. Ovo Crnu Goru svrstava među zemlje s najnižim stopama, kao što su zemlje centralne Amerike (0.9/100,000), zapadne Afrike (1.2/100,000), sjeverne Afrike (1.5/100,000) i zapadne Azije (1.5/100,000) (44).

Globalno, došlo je do smanjenja stope smrtnosti od malignog tumora jednjaka tokom posljednjih decenija (3, 44, 344), osim u zapadnom podsaharskom regionu Afrike, gde je stopa mortaliteta porasla za oko 30%. Globalne analize stope mortaliteta od malignog tumora jednjaka u proteklih 30 godina nijesu otkrile značajne razlike od 1990. do 1998. godine, ali jesu značajan porast od 1998. do 2004, zatim brži pad od 2004. do 2017. i postepeni porast od 2017. do 2019. (3).

Maligni tumor jednjaka je primarni uzrok smrti od tumora u Bangladešu i Malaviju. Učestalost malignog tumora jednjaka uveliko varira između dva najčešća histološka podtipa (43). Više od polovine globalnih smrtnih slučajeva od malignog tumora jednjaka dešava se u istočnoj Aziji, s prosječnom stopom smrtnosti od 13.0/100,000 u 2019. Južna i istočna podsaharska Afrika

imaju veće stope smrtnosti s vrijednostima 11.3/100,000, odnosno 10.8/100,000. Među zemljama, Malavi ima najveću stopu smrtnosti od malignog tumora jednjaka s 25.8 slučajeva smrti na 100,000. Kina ima najveći broj smrtnih slučajeva od tumora jednjaka u svijetu, s prijavljenim 257,316 smrtnih slučajeva i stopom smrtnosti dvostruko većom od globalnog prosjeka (13.1/100,000) u 2019. Stope mortaliteta variraju na osnovu *HDI*. Veće stope mortaliteta zabilježene su u zemljama s nižim (8.2/100,000) i srednjim *HDI* (9.1), a niže u visokorazvijenim zemljama (3.9/100,000) (44).

Kod muškaraca, 21 region bilježi pad mortaliteta, dok 24 regiona imaju stabilan trend. Najznačajniji pad stope mortaliteta zabilježile su: SAD, Čile, Kina, Koreja, Kolumbija i Francuska. S druge strane, tri regiona su imala trend rasta, uključujući Tajland, Letoniju i Portugal (44).

Kod žena, osam regiona je imalo pad mortaliteta, dok je 36 regiona imalo stabilne trendove. Kina, Kolumbija, SAD i Čile zabilježili su najznačajnije smanjenje stope mortaliteta. Samo jedan region, Austrija, pokazao je trend rasta (44).

U posmatranom periodu, Crna Gora je imala prosječnu starosno-standardizovanu stopu mortaliteta od 1.3/100,000. Posljednja posmatrana godina je pokazala stopu mortaliteta od 0.9/100,000. U svijetu u 2019. godini, najniže stope smrtnosti zabilježene su u Nigeriji (1.0/100,000), Filipinima (1.4/100,000), Peruu (1.4/100,000), Grčkoj (1.4/100,000). Druge zemlje sa sličnim stopama su Egipat, Turska, Italija, Meksiko (44). Na primjer, u susjednoj zemlji Srbiji za istu godinu zabilježena je stopa od 2.3/100,000 (3), dok prosječna dobno-standardizovana stopa za sličan period istraživanja (1991–2015) iznosi 1.8/100,000 (23).

U Crnoj Gori stopa od 2.3/100,000 za muškarce i 0.5/100,000 za žene je slična kao i u Beogradskoj populaciji gdje su iste iznosile 2.2/100,000 i 0.7/100,000, a nešto niža stopa je za muškarce u Crnoj Gori nego za cijelu populaciju Srbije gdje je iznosila 3.1/100,000 (23).

Starosne grupe koje su najviše pogođene smrtnošću od kancera jednjaka bile su 55–64 godine s 30.6% slučajeva i 65–74 godine s 31.4% slučajeva, što je u skladu s nalazima širom svijeta (3), ali i u susjednoj Srbiji (23). U Srbiji se stopa mortaliteta od raka jednjaka povećava s godinama, osim za žene starosti 70–79 godina. Trend mortaliteta od malignog tumora jednjaka u Srbiji je značajan samo kod muškaraca u starosnoj grupi 50–59 ($APC = +1.5\%$) (23). U Crnoj Gori u ovim dobnim grupama joinpoint regresijom je registrovan statistički značajan porast broja slučajeva kod muškog pola, s prosječnim godišnjim porastom od 2.2%, odnosno 3.1%.

Na ukupnom nivou najveći porast slučajeva se bilježi u dobnoj grupi 75–84 i iznosi u prosjeku 5% godišnje (44).

U većini zemalja/regiona posljednjih godina zabilježen je pad mortaliteta od raka jednjaka, posebno među muškarcima i osobama starijim od 50 godina (44). Međutim, u Crnoj Gori se povećava mortalitet za ukupnu populaciju, muškarce i starije stanovništvo, što je slično trendu uočenom u Srbiji (23).

Odnos stope mortaliteta od malignog tumora jednjaka muškarci/žene u Crnoj Gori je u proseku 4.5, dok je isti odnos za Srbiju 5.2, s većim stopama mortaliteta kod muškaraca u svim starosnim grupama (23). Slično tome, stopa smrtnosti od malignog tumora jednjaka je generalno veća kod muškaraca nego kod žena širom svijeta (44).

Što se tiče drugih zemalja u okruženju, nalazimo da, kao i u Crnoj Gori, trend umiranja od malignog tumora jednjaka kod žena je stabilan, dok za muškarce bilježi se značajno smanjenje u Hrvatskoj (-2.8%, period 1985–2016), Italiji (-1.9%, 1979–2015) i Bugarskoj (-1.0%, 1980–2014), a u Sloveniji registrovani pad od -2.5% godišnje nije statistički značajan (44).

U Srbiji je trend mortaliteta od malignog tumora jednjaka značajno povećan od 1991. do 2015. kod muškaraca ($APC=+0.9\%$), ali neznačajno povećan kod žena ($APC=+0.4\%$). Ukupan trend smrtnosti od raka jednjaka značajno se povećavao za +0.8% godišnje (1991–2015) (23).

Istraživanja sugerišu da globalno smanjenje mortaliteta od malignog tumora jednjaka je djelimično posljedica napretka u dijagnostičkoj tehnologiji i liječenju, kao što je otkrivanje i liječenje ranih malignih tumora jednjaka gornjom endoskopijom, neoadjuvantnom hemoterapijom i minimalno invazivnom ezofagektomijom (45).

Drugi razlozi za smanjenje stope smrtnosti od raka jednjaka mogu uključivati smanjenje glavnih faktora rizika i socioekonomski razvoj. Globalna prevalencija upotrebe duvana i alkohola opada od 1980-ih, za šta se veruje da je doprinijelo ukupnom padu *SCC-a* od 1990-ih (345–347). Čini se da je broj pušača u Crnoj Gori smanjen na osnovu dostupnih podataka (347).

Važno je ojačati mjere primarne prevencije protiv faktora rizika da bi se spriječio razvoj ovog tumora (3). Mnogi od faktora rizika se mogu modifikovati, pružajući priliku za intervencije javnog zdravlja. Preventivne mjere i kliničko liječenje variraju u zavisnosti od histološkog podtipa. Gojaznost i metabolički sindrom su značajni faktori rizika za *EAC*, i ključno je pažljivo pratiti i usporiti njihov porast. Praćenje prevalencije gojaznosti i metaboličkog sindroma je od suštinskog značaja, jer predstavljaju značajan rizik za *EAC*.

U Crnoj Gori u posljednje vrijeme raste zabrinutost po pitanju gojaznosti djece i odraslih. Stoga je Ministarstvo zdravlja Crne Gore izradilo Program mjera za unaprijeđenje stanja uhranjenosti i ishrane u Crnoj Gori s Akcionim planom 2021–2022. godine, koji je nastao kao nastavak Programa prevencije i kontrole hroničnih nezaraznih bolesti 2019–2021. (348).

Već je navedno da GERB može dovesti do *BE* i *EAC*. Za kontrolu refluksa kliničari u Crnoj Gori obično propisuju inhibitore protonske pumpe (*eng. Proton pumps inhibitors – PPI*). *PPI* imaju efekat supresije kiseline, kao i potencijalne antioksidativne i antiinflamatorne efekte, što može pomoći u prevenciji tumora. U Crnoj Gori se *PPI* koriste prema važećim preporukama (58,59). Da bi se dijagnostikovala displazija i pratio *BE*, Crna Gora slijedi *ESGE* smjernice iz 2023. (58). Ako se pacijentu dijagnostikuje *BE* s displazijom niskog stepena (*eng. Low grade dysplasia – LGD*) na slučajnim biopsijama 4-kvadranta, ponavlja se endoskopija. Ako nema vidljivih lezija i uznapredovale patologije kao što je displazija visokog stepena (*eng. High grade dysplasia – HGD*) ili *EAC*, predlaže se praćenje tokom 6 mjeseci. Ako se *LGD* nađe na ponovljenoj endoskopiji poslije 6 mjeseci, koristi se endoskopska eradikacija (*eng. endoscopy eradication – EET*). Displaziju mora potvrditi drugi iskusan patolog.

Rizik od progresije do *HGD/EAC* kod pacijenata s *LGD* je između 9.2% i 13.4% po pacijentu godišnje (349,350). Za pacijente s *HGD* bez vidljive lezije, u Crnoj Gori se koriste ablativne tehnike kako bi se spriječila progresija do invazivnog karcinoma. Radiofrekventna ablacija (*eng. Radiofrequent Ablation – RFA*) je poželjna ablativna tehnika među pacijentima koji se podvrgavaju *EET*. Alternativne metode *EET* uključuju koagulaciju argon plazme (*eng. Argon plasma coagulation – APC*), hibridni *APC* i krioablaciju. U Crnoj Gori imamo mogućnost korišćenja *APC-a*. *EET* je napravio revoluciju u liječenju pacijenata s neoplazijom povezanom s *BE*, a isti nudi efikasan, minimalno invazivan pristup liječenju, izbjegavajući morbiditet i mortalitet povezan s ezofagektomijom (351). Savremena praksa uključuje endoskopsku resekciju (*eng. Endoscopy resection – ER*) bilo koje vidljive lezije unutar *BE* segmenta, praćenu ablativnim tehnikama kao što su *RFA* i krioterapija da bi se postigla potpuna eradikacija displazije i smanjio rizik od ponovne displazije/*EAC*. U Crnoj Gori se još ne radi nijedna od pomenutih tehnika hitnih intervencija, ali postoji nada da će uskoro početi njihova primjena kako bi se spriječile nepotrebne operacije kod većine pacijenata (352).

Pacijenti s visokim rizikom zahtijevaju kompletno postavljanje, što može uključivati endoskopski ultrazvuk (*endoscopy ultrasonography -EUS*) u kombinaciji s kompjuterizovanom

tomografijom (CT) ili pozitron emisionom tomografijom (PET-CT) i razmatranje dodatnih tretmana kao što su hemoterapija i/ili radioterapija i/ili operacija (58,352).

Crna Gora ne sprovodi skrining na *BE* ili *EAC*, a ne preporučuje se prema smjernicama *ESGE* iz 2023. godine zbog niskog rizika u opštoj populaciji (58). Godišnji rizik od progresije do *HGD* ili *EAC* u *BE* je 0.3–0.8%. Stoga je isplativost programa skrininga *BE* upitna. Međutim, skrining se može razmotriti kod osoba starijih od 50 godina sa simptomima hronične gastroezofagealne refluksne bolesti i kod onih s najmanje jednim faktorom rizika, kao što je bijela etnička pripadnost, muški pol, gojaznost, pušenje ili prvi put dijagnostikovana bolest s relevantnim stepenom *BE* ili *EAC* (353–355). Novi modaliteti skrininga koji ne zahtijevaju sedaciju mogu biti isplativiji od skrininga sa standardnom sedativnom endoskopijom (58,59). Primjenom takvih modaliteta, indikacije za skrining/pronalazjenje slučajeva *BE* mogu se proširiti u budućnosti (58).

Za dijagnozu *BE* u Crnoj Gori se poštuju *ESGE* preporuke. Endoskopi visoke rezolucije s virtuelnom hromoendoskopijom se koriste prije i kao dodatak uzorkovanju biopsije po protokolu (352). Kod nalaza *BE* „neodređeno” za displaziju, bilo koje dužine (što je potvrdio drugi patolog), savjetuje se da se ponovi ezofagogastroduodenoskopija (*eng. Esophagogastroduodenoscopy – EGD*) u roku od šest mjeseci od povećanja doze *PPII*, praćenje pacijenta s *BE* u odnosu na dužinu *BE* i displaziju, pošto su i jedno i drugo prihvaćeni faktori rizika za progresiju bolesti (58). Trenutno se proučava nekoliko multifaktorskih alata za procjenu rizika kako bi se odredio optimalni interval nadzora po pojedinačnom pacijentu, ali takvi alati se još ne mogu primijeniti (58). Kako tehnologija napreduje, očekuje se da će se skrining, ciljanom endoskopijom, s naprednijim i manje invazivnim tehnologijama, zasnovan na populaciji, preporučiti u Crnoj Gori za osobe visokog rizika. Crna Gora svjedoči nedavnom porastu broja umrlih, iako su stope mortaliteta i dalje stabilne. Evidentira se da ovaj malignitet pogađa pretežno dvije starosne grupe, osobe od 55 do 64 i 65 do 74 godine, što naglašava potrebu da se ovoj populaciji posveti posebna pažnja tokom praćenja ovog tumora.

Maligni tumor želuca

Rezultati analize pokazuju da je prosječna stopa smrtnosti u Crnoj Gori od malignog tumora želuca 4.4/100,000 (6.4/100,000 za muškarce i 2.7/100,000 za žene), što predstavlja više od 2.5 puta manju stopu u poređenju sa svjetskim prosjekom (stope globalno: 11.8/100,000 za ukupno, 11/100,000 za muškarce, 4.9/100,000 za žene) (3). Urađena analiza pokazuje konstantan i stabilan pad stope mortaliteta od malignog tumora želuca u Crnoj Gori u periodu

od 1990. do 2018. godine. U ovom periodu nije bilo značajnijih promjena u broju umrlih. Otkriveno je da postoji trend pada ukupne stope smrtnosti kod muškaraca, dok su stope za žene stabilne. Tokom posljednjih nekoliko decenija, stope smrtnosti od raka želuca su generalno opadale na globalnom nivou (3,4,356).

Najveće stope smrtnosti od raka želuca zabilježene su u istočnoj Aziji (15.9/100,000), a najniže u Sjevernoj Americi (1.8/100,000). Visoke stope mortaliteta su takođe primijećene za muškarce i žene u centralnoj i istočnoj Evropi i Južnoj Americi (4).

Stope smrtnosti u Crnoj Gori su zabilježile značajan pad od oko -1.4% godišnje (1990–2018) za ukupan nivo i -1.8% za muškarce. Najveći prosječni godišnji procentualni pad registrovan je u starosnoj grupi 55–64 godine i kod muškaraca i kod ukupnog nivoa. Nasuprot tome, u sličnom periodu (1990–2019) na globalnom nivou je registrovan pad stope mortaliteta kod oba pola i svih starosnih grupa. Na globalnom nivou, prosječan godišnji pad kod muškaraca starosti između 50 i 69 godina iznosi oko 2.2% (4). Pored toga, u Crnoj Gori su stope smrtnosti značajno veće kod muškaraca, pri čemu su najveće stope smrtnosti registrovane u starosnim grupama 55–64 i 65–74 godine.

Stopa smrtnosti je veća među muškarcima nego ženama širom svijeta u svim starosnim grupama. Najveće stope u svijetu zabilježene su kod starijih od 70 godina. Muškarci u južnoj Aziji imaju najveću stopu smrtnosti među starosnim grupama od 15 do 49 godina, dok muškarci u sjevernoj Africi i na Bliskom istoku imaju najviše stope za starosne grupe 50–69 i preko 70 godina. Za žene, najviše stope su zabilježene u Južnoj Aziji za starosne grupe 15–49 i 50–69 godina, a u sjevernoj Africi i na Bliskom istoku za starije od 70 godina. Na nacionalnom nivou, Solomonska ostrva imaju najveću stopu smrtnosti za muškarce u starosnoj grupi od 15–49 godina, dok Mongolija ima najviše stope za muškarce u starosnim grupama 50–69 i preko 70 godina. Za žene, Avganistan ima najviše stope u starosnoj grupi 15–49, Mongolija u starosnoj grupi 50–69 i Bolivija u starosnoj grupi starijih od 70 godina (4).

U Crnoj Gori, najveći pad je primijećen u starosnoj grupi 55–64 godine, što je djelimično u skladu s globalnim nalazima (4). Najznačajniji pad je primijećen za muškarce u Aziji i Pacifiku s visokim prihodima za starosne grupe 15–49 i 50–69, zapadnoj Evropi za starosnu grupu starijih od 70 godina i žene s visokim prihodima Azijsko-pacifičkog regiona za sve starosne

grupe. Na nacionalnom nivou, najizraženiji pad zabilježen je u Južnoj Koreji za starosnu grupu 15–49 godina i Singapuru za starosnu grupu 50–69 i kod starijih od 70 godina (4).

Tokom druge polovine 20. vijeka, stopa smrtnosti od malignog tumora želuca značajno je opala širom Evrope (356). U EU je zabilježen postepen pad stope mortaliteta od tumora želuca između 1980. i 1999. (356), a dalji pad je primijećen od 2000. do 2005. (357). U EU i drugim evropskim zemljama, stope smrtnosti od raka želuca su se smanjivale za približno 3% svake godine između 1980. i 2011. godine (358).

Prema procjenama SZO i Međunarodne agencije za istraživanje raka za 2020. godinu, Crna Gora je na 54. mjestu od 185 zemalja po stopi smrtnosti od raka želuca. Prva mjesta po stopi mortaliteta od malignog tumora želuca zauzimaju Mongolija, Kirgistan, Tadžikistan i Kina (359).

Prema ranijim istraživanjima mortaliteta od raka želuca na prostorima bivše Jugoslavije, Crna Gora je imala najnižu stopu od zemalja u regionu (360). Među ostalim zemljama u regionu, u Hrvatskoj je primjetan pad stope mortaliteta od raka želuca kod muške populacije u različitim periodima posmatranja (1988–2008), sa smanjenjem od 5% od 1988–1995. i 2.5% od 1995–2008. Ista stopa mortaliteta u ženskoj populaciji u Hrvatskoj smanjena je za 3.2% od 1988–2008. (361). U Srbiji, jointpoint regresiona analiza je ukazala na značajno smanjenje stope mortaliteta od raka želuca od 2000. do 2015. godine, s prosječnom godišnjom procentualnom promjenom od 2.2% kod muškaraca i 1.7% kod žena. Međutim, od 2015. do 2017. godine u Srbiji došlo je do značajnog povećanja stope mortaliteta od raka želuca s *APC* od 44.5% kod muškaraca i 53.1% kod žena (362). U Srbiji je 2018. godine starosno- standardizovana stopa mortaliteta iznosila 7.4/100,000 muškaraca i 3.4/100,000 žena (363), dok je za istu godinu stopa mortaliteta u Crnoj Gori iznosila 5.2/100,000 muškaraca, a 3.0/100,000 kod žena, a globalno 11.7/100,000 kod muškaraca i 5.2/100,000 kod žena (364). U centralnoj Srbiji, prosječna dobno-standardizovana stopa smrtnosti od malignog tumora želuca za period od 1990–2017. godine iznosila je 10.9/100,000 za muškarce i 5.2/100,000 za žene (362). U Crnoj Gori je za isti period prosječna stopa mortaliteta bila znatno niža, sa stopom od 6.4/100,000 za muškarce i 2.7/100,000 za žene.

Razlozi koji stoje iza trenda opadanja stope smrtnosti u susjednim zemljama još nijesu u potpunosti razjašnjeni (361, 362). Međutim, sugerije se da se ovaj trend može povezati sa stabilizacijom političke, ekonomske i socijalne situacije, kao i s uvođenjem savremenih dijagnostičkih tehnika i efikasnijih metoda liječenja (362). Globalno, smanjenje broja

karcinoma želuca može se pripisati boljem razumijevanju njihove epidemiologije, molekularnih mehanizama, kliničke dijagnoze i liječenja (65, 364).

Kontrolisanje faktora rizika je suštinski deo praćenja ove vrste tumora. Studije su pokazale da iskorijenjivanje bakterije H. pilori može efikasno smanjiti pojavu raka želuca za približno 50% (365,366). Prema sistematskom pregledu koji su sproveli Ford i sar. (2020), rizik od razvoja malignog tumora želuca bio je 34% manji među pojedincima koji su primali terapiju eradikacije u poređenju s kontrolnom grupom (367). Međutim, samo iskorijenjivanje bakterije nije dovoljno. Umjesto toga, više pažnje se poklanja interakciji između promjena navika u ishrani i kontrole H. pilori (66,68). Prema Mastrihtu VI (368), eradikacija H. pilori može da preokrene želudačnu atrofiju i u izvjesnoj mjeri intestinalnu metaplaziju (IM) i može da zaustavi progresiju od hroničnog atrofičnog gastritisa do neoplastičnih lezija u navedenoj kategoriji pacijenata.

U Kini je studija zasnovana na populaciji pokazala da je iskorijenjivanje H. pilori moguće i prihvatljivo. Međutim, faktori kao što su propuštene doze, muški pol, pušenje, gojaznost i konzumacija alkohola mogu uticati na uspjeh eradikacije i treba ih imati na umu da bi se spriječio neuspjeh eradikacije (369,370).

Više pažnje se poklanja identifikaciji pacijenata s većim rizikom za praćenje ovog tumora (365,371). Dodatno praćenje ovih pacijenata trebalo bi da doprinese smanjenju mortaliteta (371). Iako su ovi pacijenti idealna meta za nadzor maligniteta želuca, smjernice zasnovane na dokazima za strategije praćenja još uvek nijesu uspostavljene (372). Neophodno je naglasiti da mnoge zemlje nemaju nacionalne smjernice za praćenje ovih pacijenata, a trebalo bi da postoji bolja primjena već objavljenih smjernica (371).

U Crnoj Gori ne postoje nacionalne smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje pacijenata koji su pozitivni na H. pilori. Kao rezultat toga, kliničari se u liječenju ove infekcije oslanjaju na zvanične preporuke date 2022. godine pod nazivom „Menadžment infekcije Helicobacter pilori” (368). Pored toga, za praćenje endoskopski i patofiziološki verifikovanih prekanceroznih lezija, pozivaju se na revidirane preporuke objavljene 2019. godine od strane Evropskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (*European Society gastrointestinal endoscopy-ESGE*), *European Helicobacter and Microbiota Studi Group*, (EHMSG), Evropskog društva za patologiju (eng. *European Society for Patology – ESP*) i *Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva* (SPED) pod nazivom „Menadžment epitelnih prekanceroznih stanja i lezija u želucu (MAPS II)” (373). Na osnovu trenutnih dokaza (368),

preporučuje se da se populaciono-bazirani H. pilori programi testiranja i liječenja integrišu u prioritete zdravstvene zaštite, posebno u regionima s visokom incidencijom tumora želuca (standardizovane stope veće od 20/100,000). Prema posljednjim dostupnim podacima za 2013. godinu, u Crnoj Gori standardizovana stopa incidencije raka želuca je 12.3/100,000 za muškarce i 3.6 za žene (40), a optimalno vrijeme za početak skrininga je neizvjesno. Međutim, rezultati projekta *EUROHELICAN* će biti smjernica u tom pogledu. Kako bi se smanjili troškovi i povećala usklađenost, možda bi trebalo razmotriti uvođenje skrininga H. pilori sa skriningom kolorektalnog raka u 50. godini u Crnoj Gori, kako savjetuje Mastrohtski konsenzus (368). Oko 10% pacijenata inficiranih H. pilori može već imati želudačne preneoplastične lezije u dobi od 50 godina. Zbog toga je neophodno imati dobro validiran granični nivo za pozitivnost i implementirati u Crnoj Gori izdisajni test za otkrivanje H. pylori 13C-UBT. Takođe je važno utvrditi rezistenciju na klaritromicin u Crnoj Gori da bi se odabrali antibiotici s minimalnim razvojem antibakterijske rezistencije i odredio najadekvatniji režim eradikacije za H. pilori pozitivne osobe. Da bi se potvrdio uspjeh eradikacije, trebalo bi da se ugradi i procijeni naknadni tretman na osnovu izvodljivosti i isplativosti u našoj zemlji. Rezultati tekućih velikih randomizovanih kliničkih ispitivanja (*GISTAR* i *EUROHELICAN*) se željno iščekuju da daju važan uvid u nadzor nad H. pilori. Pored toga, neizvjesno je da li u Crnoj Gori uvesti i izvršiti serološki skrining s određivanjem serumskog pepsinogena I i II (sPG-I i sPG II) uključujući izračunavanje odnosa sPG-I/II u kombinaciji s analizom anti-H. pilori antitijela, jer to zahtijeva dodatnu analizu u smislu opravdanosti troškova. Štaviše, uvođenje seroloških testova za otkrivanje atrofičnog gastritisa povećalo bi broj endoskopija gornjeg gastrointestinalnog trakta za sve pacijente s pozitivnim serološkim biopsijama. Ovo su pitanja na koja u Crnoj Gori uskoro treba dati jasne odgovore kako bi se smanjila učestalost i smrtnost od malignog tumora želuca. Kontrola maligniteta želuca predstavlja novi izazov. Međutim, uvođenje profilaktičke vakcine protiv H. pilori može biti dobro buduće rješenje (374,375). Ova vakcina još nije dostupna na tržištu (375).

Drugi faktori rizika koji se mogu spriječiti su pušenje, konzumacija alkohola, promjene u pripremi hrane, izloženost zračenju, gojaznost i konzumacija voća i povrća (67,364, 376,377). U azijskim zemljama s visokim rizikom, smanjenje unosa hrane s visokim sadržajem soli jedan je od predloženih načina za rješavanje problema maligniteta želuca (378).

Najefikasniji načini za prevenciju maligniteta želuca su promjene u ishrani i načinu života, posebno u razvijenom svijetu (67). Na primjer, u Japanu, gde postoji smanjenje mortaliteta od

malignog tumora želuca, obavezni skrining na maligni tumor želuca i promjene navika u ishrani, kao što je povećan unos svježeg, neprerađenog voća i povrća, doprinijeli su ovom smanjenju (379).

Nedavno su novi dijagnostički modaliteti doveli do većih dijagnostičkih stopa u identifikaciji prekanceroznih stanja i ranog stadijuma malignog tumora želuca korišćenjem endoskopije s poboljšanom slikom.

U Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici, endoskopijom visoke rezolucije s hromoendoskopijom, dijagnostikuju se prekancerozna stanja želuca i rane neoplastične lezije i radi se biopsija atrofičnih i metaplastičnih promjena na sluzokoži. EUS može biti od pomoći u identifikaciji infiltriranih dijelova zida želuca. Nažalost, EUS trenutno nije dostupan u Crnoj Gori. Međutim, pošto većina endoskopista u drugim gradovima u Crnoj Gori još nije upoznata s naprednim tehnikama snimanja, trenutno se ne preporučuje isključivo endoskopsko utvrđivanje stadijuma gastritisa bez biopsije. Neophodno je dalje obrazovanje endoskopista. Pored toga, ne koriste svi patolozi u Crnoj Gori sisteme za histopatološke stadijume (npr. operativna veza za procjenu gastritisa-eng. *Operative Link for Gastritis Assessment – OLGA* i operativna veza za procjenu gastrične intestinalne metaplazije-eng. *Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment – OLGIM*) za identifikaciju pacijenata s uznapredovalim stadijumom atrofičnog gastritisa. Poboljšanje dijagnostike s ovog aspekta je takođe neophodno. Laparoskopska hirurgija se u Crnoj Gori koristi za liječenje ranog karcinoma želuca. Nudi potencijalne prednosti, kao što je smanjenje postoperativnog morbiditeta i skraćeno vrijeme oporavka. S tehničkim napretkom, očekuje se da će buduća hirurgija raka želuca postati sve manje invazivna i vjerovatno će iskoristiti prednosti robotskih tehnologija koje se brzo razvijaju (380).

Proučavanje trendova po pojedinim kategorijama, kao što su pol i starosne grupe, predstavlja veoma važan aspekt procjene opterećenja karcinomom želuca, kao i formulisanja i sprovođenja preventivnih strategija. Istraživanje trendova može pomoći u planiranju lokalnih strategija koje treba da budu prilagođene profilu faktora rizika svake zemlje [3,4,65].

Kroz ponuđenu analizu utvrđeno je da u Crnoj Gori postoji tendencija pada starosno-standardizovane stope mortaliteta od karcinoma želuca kod muškaraca i ukupnog nivoa, na račun pada starosno-standardizovane stope u starosnoj grupi 55–64 godine za muškarce i ukupan nivo, bez promjena stopa kod žena, dok se za broj slučajeva najznačajnije promjene javljaju u starosnim grupama 35–44 i 45–54 godine u smislu opadanja, a u starosnoj grupi 75–

84 u smislu povećanja kako kod muškaraca tako i na ukupnom nivou. Najveći porast je zabilježen u starosnoj grupi 75–84 godine za muškarce, u starosnoj grupi 65–74 godine za žene, a najveći pad je zabilježen u starosnoj grupi 35–44 godine za ukupan nivo.

Potrebne su posebne nacionalne strategije za dalje smanjenje smrtnosti od ovog malignog tumora. Glavni cilj ovakvih strategija je kontrola faktora rizika za koje je već dokazano da povećavaju incidenciju i mortalitet od tumora želuca (kao što su pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola i ishrana), kao i intervencije kao što je eradikacija H. pilori infekcije, rano otkrivanje sumnjivih slučajeva i poboljšan pristup standardnom tretmanu. Buduće analize trenda su veoma potrebne za praćenje uspjeha takvih dugoročnih nacionalnih zdravstvenih politika.

Maligni tumor debelog crijeva

Što se tiče malignog tumora debelog crijeva, za tridesetogodišnji period posmatranja došlo je do porasta smrtnosti od ovog tumora. Rastu i stope i broj slučajeva dok na globalnom nivou raste broj slučajeva, a dobno-standardizovana stopa se smanjila s 14.3 na 100,000 na 13.7 na 100,000 od 1990. do 2019. (76).

Teret smrtnošću nije ujednačen u svijetu, te se od 1990. do 2019. smrtnost udvostručila ili više nego udvostručila u 15 od 21 regije. Dobno-standardizovane stope smrtnosti najviše su porasle u jugoistočnoj Aziji (46.7%), a zatim u istočnoj Aziji (37.1%), a smanjile su se uglavnom u zemljama sa visokim dohotkom u Australaziji (–33.5%), Sjevernoj Americi s visokim dohotkom (–25.3%), u zapadnoj Evropi (–22.1%) i u Aziji (–14.8%). Austrija je bila jedina zemlja koja je prijavila značajno smanjenje broja smrtnih slučajeva od raka debelog crijeva (–20.5%) i dobno-standardizovane stope smrtnosti (–50.2%) (76).

U 2019. istočna Azija bila je najteže pogođena regija, s 275,604 smrtnih slučajeva zbog raka debelog crijeva, a na nacionalnom nivou najveći broj slučajeva smrti zabilježen je u Kini (261,777), Indiji (79,098) i SAD-u (84,026). Stope smrtnosti su visoke u svim zemljama i teritorijama, a najveće su u centralnoj Evropi (23.5/100,000), Južno Latinskoj Americi (21.2/100,000), istočnoj Evropi (18.3/100,000), zapadnoj Evropi (17.3/100,000) i Australaziji (16.2/100,000), a najmanje u Južnoj Aziji (7.3/100,000), centralnoj, zapadnoj i istočnoj podsaharskoj Africi (7.4/100,000, 8.4/100,000, 8.5/100,000) i Okeaniji (8.8/100,000) (376).

Prosječna dobno-standardizovana stopa za posmatrani period u Crnoj Gori bila je 7.2/100,000. Poređenja radi prosječna dobno-standardizovana stopa u Srbiji za period posmatranja od 1991. do 2010. bila je 14.2/100,000 (381). U svijetu Grenland (31.4/100,000), Bruneji (30.3/100,000)

i Mađarska (28.6/ 100,000) imali su najviše dobno-standardizovane stope smrtnosti, dok su Bangladeš (4.9 /100,000), Somalija (5.0/100,000) i Nepal (5.4/100,000) imali najniže dobno-standardizovane stope smrtnosti među 204 zemlje i teritorije u 2019. godini (76).

Za posmatrani period, u Crnoj Gori muškarci su bili odgovorni za 58.7% smrti od malignog tumora debelog crijeva, a u svijetu za 54.9% (76). Za analizirani period u Crnoj Gori registrovani su slični trendovi smrtnosti po polu, dok na globalnom nivou muškarci su iskusili veći porast smrtnosti od raka debelog crijeva nego žene u smislu apsolutnih brojeva, a dobno-standardizovane stope smrtnosti porasle su kod muškaraca i ostale slične tokom posmatranog perioda ili smanjene kod žena (76). Prosječna dobno-standardizovana stopa u Crnoj Gori bila je 1.8 puta veća kod muškaraca (9.5/100,000 kod muškaraca u odnosu 5.3/100,000 kod žena), dok npr. u susjednoj Srbiji prosječna dobno-standardizovana stopa smrtnosti od raka debelog crijeva bila je viša u muškaraca za 1.6 puta (18.3/100,000) nego u žena (11.0/100,000) (381). U svijetu, u 2019. godini, dobno-standardizovana stopa smrtnosti bila je 1.5 puta veća kod muškaraca nego kod žena (16.6/100,000 kod muškaraca u odnosu na 11.2/100,000 kod žena) (76).

Tri najviše pogođene dobne grupe u Crnoj Gori su 65–74 s 33%, 75–84 s 25% i 55–64 s 22%, što je u skladu s nalazima u svijetu gdje je većina pacijenata koji su umrli od raka debelog crijeva bila u dobi od 50 godina ili stariji (3,76,377–379). Stope smrtnosti u Crnoj Gori u prosjeku rastu za 2.6% za period 1990–2018, a taj procenat u Srbiji je 1.6% za period 1991–2010. (381).

U Crnoj Gori opterećenošću porastom smrtnosti od ovog tumora podjednako pate i muškarci (2.6%) i žene (2.3%), a npr. u susjednoj Srbiji stope smrtnosti duplo brže rastu kod muškaraca (2.0% godišnje) nego kod žena (1.0% godišnje) (381). Smrtnost raste i u susjednoj Hrvatskoj za 2.1% kod muškaraca (1988–2008) i 1.1% kod žena (1994–2008) (384).

Generalno u Evropi je došlo do pada smrtnosti od kolorektalnog tumora, s različitim trendovima među zemljama (385), što se objašnjava različitim nivoima sprovedena skrininga raka debelog crijeva (386).

Porast smrtnosti u Crnoj Gori nije jasan i potrebna su dodatna istraživanja uzroka ovako nepovoljnog trenda. U svijetu smanjenje smrtnosti, uglavnom, se registruje za zemlje s visokim dohotkom, te se *HDI* smatra jednim od glavnih faktora za uticaj na ovu pojavu (76).

Najveći doprinos smanjenju smrtnosti u razvijenim zemljama se uglavnom pripisuje sprovođenju programa skrininga (387–389) i novim pristupima u liječenju (390).

Najveće smanjenje smrtnosti od raka debelog crijeva zabilježeno je u zemljama s dugotrajnim programima skrininga: Austriji, Češkoj Republici i Njemačkoj. Za zemlje koje nijesu sprovodile opsežne programe skrininga unutar zemlje, kao što su Norveška i Švedska, padovi u mortalitetu bili su mnogo skromniji (385–386).

Crna Gora, kao ni zemlje u okruženju, Srbija (381) i Hrvatska (384) još nijesu osjetile dobrobit od skrininga. U Crnoj Gori skrining se sprovodi od 2013. godine, s prekidom u vrijeme perioda COVID 19 pandemije u skladu s preporukama (391). Zadati cilj da se smrtnost od ovog tumora smanji za 15% za 5 godina od početka skrininga još nije postignut (98).

Organizovanje programa za rano otkrivanje raka je multidisciplinarna aktivnost. Potrebna je snažna i neosporna šira društvena, politička i finansijska podrška, koja je garancija za ostvarenje zadatih ciljeva iz Programa (98). U Crnoj Gori se za sve pacijente s pozitivnim nalazom skrining testa sprovodi kolonoskopski pregled koji podrazumijeva pregled debelog crijeva kolonoskopskim aparatom s kamerom, a u cilju otkrivanja promjena. Pored pregleda, kolonoskopijom je moguće bezbolno ukloniti polipe, pa je time kolonoskopija u brojnim slučajevima i definitivna terapija promjena. Pored tumorskih promjena, pregledom se mogu otkriti i druge bolesti crijeva. Pregled se radi u adekvatno opremljenim ambulantama za kolonoskopiju u Kliničkom centru Crne Gore i u Opštoj bolnici Meljine i Opštoj bolnici Cetinje (99). Rastući trend smrtnosti sugerise da skrining treba da bude učinkovitiji. Zdravstveni sistem Crne Gore je posebno bio opterećen tokom perioda korone 2020–2022, kada je sve bilo podređeno epidemiji, a ovaj, kao i ostali skriningi, je obustavljen, a i pristup zdravstvenoj zaštiti je dijelom bio ograničen za one koji pate od tumora generalno. Mjere koje bi doprinijele smanjenju smrtnosti u Crnoj Gori uključuju: snažniju podršku skrining programu, kontinuirano i frekventnije praćenje maligniteta, praćenje prekursorskih lezija, multidisciplinarniji pristup, uvođenje novih testova i markera, medijsku kampanju, koordinaciju svih segmenata zdravstvenog sistema, ulaganje u kadrove i infrastrukturu.

Strategije kao što su modifikacija ishrane i načina života, rani skrining među visokorizičnim pojedincima, pristup visokokvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti i bolji modaliteti liječenja (uključujući poboljšanu personalizovanu terapiju i pristup kliničkim ispitivanjima) naglašava se kao imperativ za suočavanje s ovim javnozdravstvenim izazovom (76).

Npr. prema globalnom istraživanju opterećenja bolestima ishrana s niskim udjelom mlijeka (15.6%), pušenje (13.3%), ishrana s niskim udjelom kalcijuma (12.9%) i upotreba alkohola (9.9%) glavni su uzroci raka debelog crijeva u 2019 (76).

Prema istraživanju stilova života iz 2017. u Crnoj Gori više od trećine odraslih (35.4%) aktivno puši; 17.1% je pušilo u nekom trenutku u životu i kasnije prestalo pušiti, dok je 47.6% odraslih stanovnika Crne Gore apstiniralo od pušenja tokom čitavog života. Među svim odraslima (15 do 64 godina), 63.5% prijavilo je upotrebu alkohola u životu, polovina upotrebu alkohola u prethodnih godinu dana i 42.1% upotrebu alkohola u prethodnih mjesec dana. 40% odrasle populacije Crne Gore je prekomjerno gojazno, 15% gojazno, samo 13% vježba više od tri puta nedjeljno, od kojih samo 8.6% dnevno (392).

U Crnoj Gori smrtnost raste kod starijih od 55 godina i kod muškaraca i kod žena. Potrebno je sprovesti dodatna istraživanja činitelja rizika i mehanizama koji podupiru ovakav trend smrtnosti od malignog tumora debelog crijeva u Crnoj Gori.

Maligni tumor jetre

Tokom trideset godina posmatranja došlo je do statistički značajnog povećanja broja umrlih od malignog tumora jetre u Crnoj Gori u prosjeku godišnje od 1% i statistički neznačajnog smanjenja starosno-standardizovane stope mortaliteta u prosjeku od -0.6%. Po ukupnom broju umrlih od malignih tumora u Crnoj Gori u posljednjih 30 godina maligni tumor jetre zauzima sedmo mjesto (na svjetskom nivou treće) (43). Prosječna stopa za posmatrani period iznosila je 3.8/100,000 što je znatno niže od globalnog nivoa gdje je ista iznosi 16.1/100,000.

U različitim nacijama, trendovi mortaliteta od raka jetre značajno variraju (43,24,393). Globalne starosno-standardizovane stope smrtnosti od raka jetre su se smanjile za 33.4% u poređenju s 1990. Neke zemlje doživljavaju dvostruko povećanje stopa do 2019. godine, kao što su zemlje centralne Azije, Australazije i zemlje s visokim prihodima (3). Globalno gledano, stope mortaliteta su pokazale značajan monoton, blago opadajući trend s *AAPC* od -1.4%.

Istočna i jugoistočna Azija imale su najveće opterećenje malignim tumorom jetre među geografskim regionima od 1990. do 2019. (24), što predstavlja približno 85% globalnih smrtnih slučajeva odgovornih od 1990. do 2017. (393). Najniže stope mortaliteta su u južnoj, centralnoj i zapadnoj Aziji, kao i u centralnoj i istočnoj Evropi (43, 394).

U Crnoj Gori stope za muškarce su bile 1.4 puta veće (5.1/100,000 za muškarce, 2.8/100,000 za žene). Na globalnom nivou, starosno-standardizovane stope mortaliteta bile su veće kod muškaraca nego kod žena širom svijeta (24, 341). Naučni dokazi pokazuju da muškarci doživljavaju veće stope jer je veća vjerovatnoća da će se uključiti u dobro poznate faktore rizika kao što su konzumiranje alkohola i pušenje (395,396), iako tačan uzrok polnih razlika još uvek nije poznat (24). U Crnoj Gori, stope su konzistentne i za muškarce i za žene, ali je udio ženskih

slučajeva naglo rastao. Istraživanje sprovedeno na globalnom nivou između 1990. i 2019. godine otkrilo je da su stope mortaliteta za muškarce smanjene za skoro 32.3%, dok su stope mortaliteta za žene smanjene za 35.1% u istom periodu od 30 godina (24). Starosno-standardizovane stope smrtnosti varirale su u različitim regionima i za muškarce i za žene, ali sveukupno, stope su opadale za oba pola tokom ovog perioda (24). Dok stope u Crnoj Gori ostaju stabilne bez vidljivih pauza u trendu za bilo koji pol, u svijetu se primjećuju varijacije s različitim procentualnim promjenama za muškarce i žene. Stope smrtnosti od malignog tumora jetre kod muškaraca porasle su u prosjeku za 2% između 1990. i 1996. godine. Nakon toga, došlo je do jasnog pada *AAPC* od -1% između 1996. i 2000. godine, -9% između 2000. i 2004, -1% između 2004. i 2011. i blagog povećanja (0.2%) između 2011. i 2019. Za žene, početni trend je bio povećanje od 0.9% godišnje od 1990. do 1996. Nakon toga je došlo do pada s različitim procentualnim promjenama od 1996. do 2000, 2000. do 2004. (-7 %), 2004. do 2012. (-1%) i 2012. do 2019. (-0.3%) (24).

U Crnoj Gori stope mortaliteta od malignog tumora jetre su veće u starijim starosnim grupama. Generalno, stope smrtnosti od ovog tumora variraju u zavisnosti od starosne grupe širom svijeta. Bilo je više umrlih u starosnim grupama od 50–69 i ≥ 70 godina nego u starosnim grupama od 15–49 i 0–14 godina (24, 396). Starosna grupa 75–84 godine u Crnoj Gori je pokazivala ukupan trend rasta, sa stopama rasta po prosječnoj godišnjoj stopi od 1.8%. Koristeći linearnu regresiju, utvrđeno je da je stopa smrtnosti u grupi 85+ u porastu, dok je stopa smrtnosti među muškarcima u grupi od 55–64 godine i ukupno, kao i među ženama u grupi od 35–44 godine, u padu. Tokom vremena, smrtnost se globalno smanjila u svim starosnim grupama. Između 1990. i 2019. godine, *AAPC* mortalitet je bio značajno negativan za sve starosne grupe: 0–14 (-1.8%), 15–49 (-2.1%), 50–69 (-1.8%) i 70+ (-0.4%). Do sredine 1999. godine, mortalitet u starosnim grupama 50–69 i 70+ je imao tendenciju rasta, zatim je naglo opao između 2000. i 2005. godine, ali se nije ponovo promijenio između 2006. i 2019. (24).

Povoljan trend mortaliteta pokazuje i susjedna država Srbija (107, 391); u uporedivom periodu od 1991. do 2015. godine, došlo je do značajnog smanjenja od 1% godišnje za ukupan nivo, 1% za muškarce i 1% za žene, s prosječnom stopom koja je bila više od 30% veća nego u Crnoj Gori. Dok je u Crnoj Gori došlo do statistički značajnog smanjenja mortaliteta u mlađim starosnim grupama (45–54 i 55–64 za muškarce i 35–44 za žene), u Srbiji je došlo do značajnog porasta mortaliteta u starijim starosnim grupama (85+) za muškarce, 75–84 i 85+ za žene). Kod

muškaraca, trend mortaliteta od malignog tumora jetre je opadao u starosnim grupama <80 godina, iako kod onih od 50 do 54 i od 75 do 79 godina pad nije bio statistički značajan. Smrtnost od malignog tumora jetre kod žena značajno se smanjila u starosnoj grupi 55–79 godina, ali je primijećen neznatan pad u starosnim grupama 45–49 i 50–54, kao i u starosnoj grupi 80–84 (341).

Pored sprovođenja programa HBV vakcinacije i skrininga krvnih proizvoda na markere HCV i HBV (397), drugi faktori koji doprinose povoljnom trendu mortaliteta u Srbiji su povećani naponi na prevenciji i promjene u prevalenciji faktora rizika (107, 341). Socioekonomski faktori značajno doprinose smanjenju stope mortaliteta širom svijeta, posebno u pogledu pristupa zdravstvenoj zaštiti (398–400). Dodatni faktori koji doprinose ukupnom padu mortaliteta uključuju poboljšanje terapijskih pristupa, stvaranje novih, multimodalnih opcija liječenja, poboljšanu kontrolu raka posljednjih godina kao rezultat javnozdravstvenih intervencija, preventivne mjere koje često uključuju samoinicijativne preglede, poboljšanje zdravstvenog obrazovanja populacije (24) i povećan pristup zdravstvenim uslugama.

Stopa smrtnosti je viša u zemljama s nižim indeksom ljudskog razvoja i u zemljama u kojima su faktori rizika učestaliji (24). Na primjer, nacije istočne i jugoistočne Azije, koje već dugo koriste primarne i sekundarne preventivne mjere, nove terapijske tretmane i poboljšanu antivirusnu terapiju, doživljavaju najveći pad (42,43, 395, 401). Otkako je vakcinacija protiv HBV-a sprovedena u ovim nacijama ranih 1980-ih, primjetan je pad i incidencije hepatocelularnog karcinoma i prevalencije HBV infekcije. Zbog pojačane antivirusne terapije, seroprevalencija HCV-a takođe opada. Postoje dokazi da manja izloženost aflatoksinu smanjuje smrtnost (43, 401,402). Od kasnih 1970-ih, stopa smrtnosti od raka jetre je opala u mnogim, ranije visokorizičnim, zemljama istočne i jugoistočne Azije, kao što su Kina, Tajvan, Koreja, Filipini i Japan od 1990-ih (42,43, 395).

Kako je virusni hepatitis primarni uzrok smrti od raka jetre na globalnom nivou, naučnici naglašavaju važnost njegovog iskorijenjivanja. Procijenjeno je da HBV infekcija uzrokuje 56% smrtnih slučajeva od raka jetre u svijetu, dok HCV infekcija uzrokuje 20% ovih smrti (43,105). Do kraja 2019. godine, 189 zemalja je uključilo HBV vakcinu u svoje nacionalne kampanje imunizacije beba, a 85% ljudi širom svijeta primilo je tri doze vakcine protiv hepatitisa B (43,403).

Crna Gora sprovodi program vakcinacije protiv HBV-a od 2002. godine (109), a obuhvat s tri doze iznosio je 68.1%, uzimajući za primjer 2019. godinu, godinu prije pandemije COVID 19.

Tokom godina pandemije COVID 19, ovaj procenat je bio manji i npr. 2020. godine iznosio je 64.6%. (<https://vvv.ijzcg.me/me/publikacije/statisticki-godisnjaci-o-zdravlju-stanovnistva-i-zdravstvenoj-zastiti-u-crnoj-gori>).

Dobijanje pristupa virusnom testiranju i liječenju je značajan izazov u većini zemalja s niskim prihodima (43, 404,405). Na primjer, većina HCV infekcija se javlja u zdravstvenim ustanovama kao rezultat nebezbednih injekcionih praksi i drugih invazivnih procedura, a najveća prevalencija HCV-a je u zemljama s niskim prihodima (43,110).

U pogledu liječenja HBV i HCV infekcija, Crna Gora se pridržava smjernica (111,112). Preporuke zahtijevaju upotrebu analoga nukleotida/nukleozida u liječenju HBV infekcije, kao i doživotnu primjenu entekavira i tenofovira (dok HBsAg ne postane negativan). Nakon toga, tokom 48 nedjelja, interferon (*IFN*) alfa-2a se injektira subkutano jednom nedjeljno. Crna Gora je 2019. godine prihvatila Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse za liječenje hroničnog hepatitisa C u skladu s preporukama *EASL* (112), koje uključuju novu generaciju antivirusnih agenasa direktnog djelovanja (*DAA – direktni antivirusni agensi*) kao prvu linija terapije. Tretman primjenom DAA, prema ovim smjernicama, primjenjuje se u Crnoj Gori od 2016. godine. S obzirom na njihovu virološku efikasnost, lakoću administracije, sigurnost i podnošljivost, kako za naivne HCV pacijente, tako i za one koji su prethodno primali *IFN* terapiju, u Crnoj Gori se koriste režimi bez *IFN-α*, bez ribavirina i *DAA* za lečenje HBV infekcije kod obje grupe pacijenata (bez ciroze i s cirozom). Da bi terapija bila efikasna, pacijent mora dobro da sarađuje. Terapija je podnošljiva s minimalnim neželjenim efektima. Za liječenje je predviđeno osam do šesnaest nedjelja. Zakon (406) nalaže da infektiozi u Crnoj Gori redovno procjenjuju faktore rizika od virusnog hepatitisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, preduzimaju mjere na sprječavanju progresije bolesti i smanjenju njenog prenošenja i obavještavanju pacijenta o njihovim infekcijama. U skladu s ovim trendom, država, SZO, porodični ljekari, drugi specijalisti, političari, naučnici, farmaceutske kompanije, udruženja pacijenata i zajednica su neophodni da bi infektiozi/hepatolozi u Crnoj Gori mogli da obavljaju svoje svakodnevne zadatke.

U Crnoj Gori za mikroeliminaciju pacijenata na hemodijalizi, započetu u periodu od 2016. do 2019. godine, zadužena je Infektivna klinika Kliničkog centra Crne Gore. Nakon toga, nastavljena je tekuća mikroeliminacija bivših pacijenata koji su uzimali intravenske droge. Oni su na liječenju oralne suspenzije u saradnji s Klinikom za psihijatriju Kliničkog centra Crne Gore.

Pored virusnih faktora, važno je uzeti u obzir i nevirusne faktore kao što su gojaznost, dijabetes i prekomjerna konzumacija alkohola. Ovi faktori su sve prisutniji posljednjih godina (43, 103). Dosljedno sprovođenje mjera prevencije i liječenje infekcije virusom hepatitisa imalo je ulogu u djelimično povoljnom trendu smrtnosti od malignog tumora jetre u Crnoj Gori. Od ključne je važnosti da se pažljivo prate smjernice za ovaj tumor i da se posebna pažnja posveti populaciji starosti 65–74 godine, koja ima najveću stopu mortaliteta, kao i populaciji od 74–84 godine, gde su i broj slučajeva i stope mortaliteta u porastu.

Maligni tumor pankreasa

Studija otkriva da postoji konzistentan porast stope mortaliteta od malignog tumora pankreasa, posebno među ženama i starijom populacijom. Joinpoint regresiona analiza nije identifikovala nikakve nagle promjene u trendu tokom vremena. Ovi rezultati odgovaraju globalnim nalazima, gde je nekoliko zemalja prijavilo sličan trend u mortalitetu od raka pankreasa, s većom smrtnošću među ženama i pojedinih starijih od 50 godina (5).

Prema rezultatima, stopa smrtnosti od malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori je u porastu i kod muškaraca i kod žena. Godišnje je zabilježen porast od 2.2% za žene i 1.3% za muškarce. Globalni izveštaj je otkrio da se u zemljama gde se stopa smrtnosti povećala, procenat kretao od +0.5 do +4.2 za muškarce i od +0.8 do +5.8 za žene. Nijedna od zemalja nije prijavila pad stope smrtnosti kod žena, ali su Kuvajt i Litvanija jedine dvije zemlje koje su prijavile opadajući trend za muškarce. Najveći porast mortaliteta muškaraca u Evropi zabilježen je u Rusiji (AAPC, 0.7%), Španiji (0.5%) i Njemačkoj (0.5%). Što se tiče ostalih zemalja, Filipini (4.2%), Tajland (4.1%) i Čile (1.8%) su imali najveći trend rasta mortaliteta. Među ženama najveći prosječni procentualni godišnji porast je zabilježen na Malti (3.1%), u Slovačkoj (3.0%) i Litvaniji (2.1%) iz evropskih zemalja. Od ostalih regiona, Filipini (5.8%), Tajland (4.4%) i Japan (1.4) su imali najveći porast stope mortaliteta (5). U susjednoj Srbiji rak pankreasa je od 1991. do 2010. godine prouzrokovao porast stope mortaliteta za 1.6% godišnje kod muškaraca i 2.2% godišnje kod žena (407). Iako je u Crnoj Gori od ove bolesti umrlo više muškaraca (57,5%), naši rezultati govore da su i žene svjedoci porasta mortaliteta od malignog tumora pankreasa, što je slično kao i u drugim zemljama u Evropi (5,407–409). U Crnoj Gori postoji sveukupni porast stope mortaliteta od malignog tumora pankreasa zbog rasta stopa u starijim starosnim grupama. Zabrinjava činjenica da oko 3% smrti je registrovano za mlađe od 44 godine. Najviše umrlih je starosti 65–74 godine (32.7%), zatim 55–64 godine (26.3%) i 75–84 godine (24.1%). Ovi nalazi su u skladu s trendom uočenim u drugim zemljama (5, 407–409).

Tokom posmatranog perioda, u Crnoj Gori je zabilježena prosječna starosno-standardizovana stopa od 4.7/100,000, što je nešto više od globalnog prosjeka od 4.4/100,000 u 2018. godini, a kretala se od 9.9/100,000 u Urugvaju do 0.3/100,000 u Gvineji (43). Starosno-standardizovana stopa mortaliteta bila je najveća u zapadnoj Evropi, 7.4/100,000, a zatim Sjevernoj Americi (6.9/100,000), sjevernoj Evropi (6.7/100,000), Australiji/Novi Zeland (6.7/100,000), južnoj Evropi (8.4/100,000), istočnoj Evropi (5.6/100,000), istočnoj Aziji (4.8/100,000) i zapadnoj Aziji (4.4/100,000) (43). Niske stope mortaliteta pronađene su uglavnom u Južnoj Centralnoj Aziji (0.9/100,000), istočnoj Africi (1.7/100,000), centralnoj Africi (1.2/100,000), zapadnoj Africi (1.8/100,000) i jugoistočnoj Aziji (1.8/100,000), a sve su regioni srednjeg ili niskog *HDI* (43).

Trend mortaliteta od raka pankreasa u Crnoj Gori je neizvjestan, a postoji vjerovatnoća da će nastaviti da raste, posebno kod žena. Studije su otkrile da će smrtni slučajevi povezani s rakom pankreasa u EU i Ujedinjenom Kraljevstvu rasti za 1.8% godišnje, dostići 155,000 do 2039. Ovi rezultati naglašavaju važnost sprovođenja intervencija koje će pomoći u upravljanju budućim opterećenjem malignitetom pankreasa (408,409).

Nekoliko faktora može uticati na stopu mortaliteta od raka pankreasa, uključujući način života i poboljšanja dijagnostičkih i terapijskih strategija (408,409).

Ključno je biti svjestan epidemiologije, prevencije i ranog otkrivanja ovog tumora, posebno u populaciji visokog rizika, kako bi se spriječili nepovoljni ishodi (131). Za skrining pacijenata s porodičnim ili nasljednim malignim tumorom pankreasa koristi se visokokvalitetna tehnologija snimanja kao što je endoskopska ultrasonografija *EUS*, *CT*, *MR* i/ili endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (eng. *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography – ERCP*) (130,131). U Crnoj Gori, *CT* je primarni alat za dijagnostiku raka pankreasa. *MRI* abdomena se često koristi kada je *CT* dvosmislen. *EUS* je koristan za stadijum tumora u nekim slučajevima. Takođe, odluke o liječenju u Crnoj Gori donosi multidisciplinarni tim specijalista u zavisnosti od stadijuma bolesti, kao i drugih faktora, kao što su: stanje uhranjenosti, status performansi i komorbiditeti. Hirurška intervencija se preporučuje za resektabilne tumore. Nakon resekcije malignog tumora pankreasa, preporučuje se 6 mjeseci adjuvantne terapije (leukovorin 5-fluorouracil-irinotekan-oksaliplatin ili gemcitabin-kapecitabin). Pacijenti s malignim tumorom pankreasa u Crnoj Gori mogu imati koristi od evropskih tretmana kao što su imunoterapija i ciljane terapija, ali ovi tretmani nijesu dostupni u regionu. Pacijenti s porodičnom anamnezom i osobe s visokim rizikom treba da

dobiju genetsko savjetovanje (*KRAS i BRCA testiranje*) (410), međutim, Crna Gora ne slijedi ovu praksu. Skrining na maligni tumor pankreasa se ne sprovodi u Crnoj Gori, jer trenutno ne postoji relevantan biomarker u serumu (411).

Uprkos brzom napretku savremene medicinske tehnologije, maligni tumori pankreasa su i dalje visoko smrtonosni tumori sa niskom stopom preživljavanja od 5 godina i poteškoćama u ranom otkrivanju. Zbog jedinstvenog anatomskog položaja pankreasa, rak pankreasa se često dijagnostikuje u kasnoj fazi, sa evidentnim kliničkim simptomima (409).

Postoji nekoliko faktora rizika povezanih sa rakom pankreasa, uključujući globalizaciju, urbanizaciju i ekonomski razvoj. Ovo je dovelo do značajnog povećanja stope mortaliteta od ove vrste raka. Prema istraživanjima, stope mortaliteta su najveće u zemljama sa veoma visokim *HDI* (6.9) u poređenju sa onima sa visokim (4.6), niskim (1.7) i srednjim *HDI* (1.4) (5).

Zabrinjavajuće je da Crna Gora bilježi i smrtne slučajeve među mlađom populacijom. Međutim, za razliku od nekih zemalja u kojima postoji trend rasta smrtnosti kod osoba mlađih od 50 godina, a u nekim slučajevima i mlađih od 40 godina (5), Crna Gora nije identifikovala takav trend. Rastući trend u nekim zemljama povezan je s preovlađujućim pitanjem gojaznosti i metaboličkog sindroma među mlađom populacijom (119,412–415). Shodno tome, u Crnoj Gori raste zabrinutost zbog gojaznosti. Istraživanja sprovedena u Crnoj Gori pokazuju da je skoro jedna trećina djece i adolescenata uzrasta 6–14 godina gojazna (416,417). Pored toga, 25.2% odraslih žena i 26.0% odraslih muškaraca je gojazno (418). Za rješavanje ovog pitanja Ministarstvo zdravlja Crne Gore je izradilo program mjera za poboljšanje stanja uhranjenosti i ishrane stanovništva. Program je koncipiran kao nastavak Programa za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti i uključuje akcioni plan za period od 2021. do 2022. godine (348). Visok nivo glukoze u plazmi natašte je još jedan faktor rizika za rak pankreasa, a udio ukupnog mortaliteta koji mu se pripisuje povećao se za oba pola od 1990. do 2019. U Evropi se broj odraslih pacijenata s dijabetesom povećavao s rastom i starenjem stanovništva (414). Stoga, ako se ne preduzmu nikakve intervencije, očekuje se da će loša kontrola glukoze imati još veći doprinos smrti povezanoj s rakom pankreasa (419). Istraživanje pokazuje da je incidencija dijabetesa tipa 1 među djecom u porastu u Crnoj Gori (420). Prema statistici registra dijabetesa iz 2015. godine, 12.9% odraslih u Crnoj Gori ima dijabetes. Međunarodna federacija za dijabetes je procijenila da u 2015. godini, 43.4% osoba s dijabetesom u Crnoj Gori nije dijagnostikovano, što znači da 5.6% (26,147) odraslih osoba s dijabetesom nije bilo svjesno da

ima to stanje (421). Na osnovu ovih saznanja, očekuje se porast incidencije raka pankreasa u Crnoj Gori.

Dobro utvrđen faktor rizika je upotreba duvana. 11–32% svih smrtnih slučajeva od raka pankreasa pripisuje se aktivnom pušenju (124). Iako je došlo do smanjenja stope smrtnosti od raka pankreasa usled upotrebe duvana od 1990. do 2019. godine, s smanjenjem od 20% kod muškaraca i 6% kod žena (408), konzumacija duvana ostaje zabrinjavajuće pitanje javnog zdravlja. Između 1976. i 2000. godine potrošnja duvana je porasla za 98.2% u Crnoj Gori (422). Međutim, nakon ovog perioda sprovedene su mjere kontrole upotrebe duvana, uključujući i izradu zakonske regulative u duvanskoj industriji (161,423). Ovo je dovelo do smanjenja prevalencije pušača s 41.9% u 2004. na 32.8% u 2008. godini, i dalje na 31% u 2012. godini (424).

Crnoj Gori trenutno nedostaju uspostavljene nacionalne smjernice za rano otkrivanje, dijagnostiku i liječenje malignog tumora pankreasa. Uprkos naporima posljednjih godina u Crnoj Gori da se ublaže faktori rizika koji su generalno povezani s pojavom tumora (133), odsustvo specifičnih protokola može ometati efikasno i blagovremeno zbrinjavanje slučajeva raka pankreasa. Stoga, uspostavljanje sveobuhvatnih protokola za otkrivanje, dijagnostiku i liječenje malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori treba smatrati prioritetom za nacionalni zdravstveni sektor. Ovo ne samo da će pomoći u ranom otkrivanju i lečenju, već će pomoći i da se smanji ukupna smrtnost od raka pankreasa u zemlji.

Nalazi ove studije pružaju dokaz o rastućem teretu smrtnosti od malignog tumora pankreasa u Crnoj Gori i naglašavaju potrebu za javnozdravstvenim intervencijama u cilju prevencije i upravljanja ovom bolešću, posebno među starijim ženama koje su doživjele značajan porast stope mortaliteta. Rezultati takođe naglašavaju važnost kontinuiranog istraživanja kako bi se identifikovali osnovni uzroci ovog trenda i razvile efikasne strategije za ublažavanje uticaja raka pankreasa na javno zdravlje.

Maligni tumor grkljana

Maligni tumor grkljana se nalazi na osmom mjestu po smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori. Shodno rezultatima joinpoint regresije imamo jednu tačku u vremenu u kojoj dolazi do statistički značajne promjene u trendu. Standardizovane stope smrtnosti od malignog tumora grkljana naglo rastu od 1990. do 2003. u prosjeku za oko 4.2% godišnje, nakon čega slijedi pad do kraja posmatranog perioda, s prosječnom promjenom po godini od -3.4% i s prosječnom procentualnom godišnjom promjenom od 0% za cijeli posmatrani period 1990–2018.

Na globalnom nivou za sličan period posmatranja (1990–2019) globalna dobno-standardizovana stopa smrtnosti od malignog tumora grkljana opadala je u prosjeku za -1.5% godišnje (134).

Južna i istočna Azija imaju najveći teret malignim tumorom grkljana. Opterećenje ovim tumorom se značajno povećalo u istočnoj Aziji i tropskoj Latinskoj Americi. Za posljednjih nekoliko decenija smrtnost od raka grkljana pokazala je trend pada u 40–50 zemalja. Pad je primijećen u azijsko-pacifičkoj regiji s visokim dohotkom (-29.9%), istočnoj Evropi (-29.01%) i zapadnoj Evropi (-1.9%) (7). Zemlja s najbržim padom stope mortaliteta bila je Republika Koreja sa smanjenjem od -651%, a najbrži porast zabilježen je u Gvineji (1.7%) (134).

Prosječna dobno-standardizovana stopa u Crnoj Gori za izučavani period bila je 3.2/100,000, a u svijetu najveće stope se bilježe u Pakistanu (5.7/100,000), Sejšelimu (5.1/100,000) i Kubi (5.0/100,000), a najniže (ispod 0.5/100,000) zabilježene su u razvijenim zemljama Azije (Japan i Singapur), Evrope (Švedska, Finska, Norveška i Island) i Okeanije (Novi Zeland) (134).

U Crnoj Gori stope su 4.5 puta veće kod muškaraca. Na globalnom nivou odnos muško/ženski u stopama smrtnosti je sličan (7), ali su stope mnogo veće u Crnoj Gori (5.8/100,000 kod muškaraca, 1.1/100,000 kod žena) nego globalni prosjek (2.8/100,000 kod muškaraca, 0.49/100,000 kod žena) (7). U Crnoj Gori varijacije u stopama smrtnosti u vremenu su prisutne i po polu, te se kod muškaraca registruje pad stopa smrtnosti u prosjeku od 3% godišnje od 2003–2018.

U Crnoj Gori od svih umrlih od malignog tumora grkljana najviše je starosti 55–64 (33.6%), 65–74 (29.2%) i 75–84 (17.6%). Smrtnost u Crnoj Gori raste u starijim dobnim grupama, a opada u mlađim dobnim grupama, što je u skladu s tendencijom na globalnom nivou (7). Od 1990. do 2019. na globalnom nivou smrtni slučajevi su se povećavali s dobi, posebno kod ljudi u dobi od 50 godina i starijih. U 2019. najviše registrovanih smrti od malignog tumora grkljana na globalnom nivou je u dobi od 50 do 70 godina (134).

Što se tiče evropskog regiona za period 1980–2012, smrtnost muškaraca u EU bila je približno konstantna između ranih 1980-ih i ranih 1990-ih, a nakon toga slijedi pad u prosjeku 3.3% godišnje. Stalno smanjenje tokom posljednje tri decenije primijećeno je u zemljama južne Evrope, poput Italije, Španije, Francuske, koje su imale izuzetno visoke stope u prošlosti. Smrtnost zbog ovog tumora kod muškaraca rasla je do početka/sredine 1990-ih u zemljama srednje i istočne Evrope, kao što su Njemačka, Mađarska, Poljska, Ruska Federacija i Ukrajina (*APC* između 1.3% u Njemačkoj i 4.5% u Ukrajini), da bi se nakon toga smanjile (*APC* između

-22.1% u Mađarskoj i -25.9% u Poljskoj). U EU je smrtnost žena bila približno stabilna između ranih 1980-ih i sredine 1990-ih, dok se nakon toga blago smanjila. U periodu od 1980. do 2012. trendovi su bili u opadanju u Francuskoj, Italiji, Ujedinjenom Kraljevstvu i Ruskoj Federaciji. U Njemačkoj i Poljskoj stope smrtnosti od malignog tumora kod žena su rasle do sredine-kasnih 1990-ih, a nakon toga su se ujednačile. Samo su u Španiji stope opadale između 1980. i 1992. da bi ponovno porasle tokom posljednje decenije (425).

Geografske varijacije u vremenskim trendovima u smrtnosti od raka grkljana u Evropi uglavnom se povezuju s obrascima izloženosti duvanu i konzumaciji alkohola (425). Otprilike 87 % slučajeva raka grkljana u srednjoj Evropi može se pripisati upotrebi duvana, od čega je 75 % i 12 % uzrokovano aktivnim pušenjem, odnosno pušenjem u prošlosti (140).

Svjetski naponi usmjereni na borbu protiv pušenja odigrali su značajnu ulogu u ublažavanju tereta malignim tumorom grkljana. Većina zemalja primijenila je preporuke SZO o kontroli javne politike duvana i alkohola, s različitim učincima (142). Za period 1990. do 2019. prevalencija pušenja smanjena je za 27.5% kod muškaraca i 37.7% kod žena (425). Zemlje u kojima nije sprovedena adekvatna kampanja i gdje je i dalje velika prevalencija pušenja imaju i dalje visoke stope umiranja od malignog tumora grkljana kao npr. Indija, Kina i Pakistan (7). Kašnjenja u sprovođenju preventivnih mjera pušenja u zemljama srednje i istočne Evrope u poređenju s zemljama zapadne Evrope objašnjava razlike u trendovima mortaliteta između ovih područja (425).

Povoljniji trendovi smrtnosti posljednjih godina od ovog tumora u Crnoj Gori mogu se dijelom objasniti padom prevalencije pušača u crnogorske populacije (161–165) koji može biti rezultat značajnog napretka u kontroli javne politike kontrole duvana posljednjih godina (161–165). Važnost duvana na smrtnost od malignog tumora grkljana takođe odražava sličnost trendova onima za maligni tumor pluća i u Crnoj Gori (427) i u drugim zemljama (428–430). Pušenje ima odnos doze i reakcije s malignim tumorom glave i vrata (141,142).

Prestanak konzumacije alkohola može spriječiti 4% malignih tumora grkljana povezanih s alkoholom tokom 25 godina (431). Opsežna studija modeliranja pokazala je da se globalna konzumacija alkohola kod odraslih povećala s 5.9 L na 6.5 L između 1990. i 2017, a predviđa se da će dosegnuti 7.6 L do 2030. godine (432). Međutim, u pojedinim djelovima svijeta došlo je do pada u konzumaciji alkohola. Na primjer, konzumacija alkohola kod muškaraca iz zemalja zapadne i južne Evrope (kao što su Francuska, Italija i Španija) ima stalan pad od ranih 1970-ih. Ovo vjerovatno dodatno objašnjava dugoročne povoljne trendove smrtnosti kod

muškaraca u tim zemljama, koje su u prošlosti imale izuzetno visoke stope. Nasuprot tome, prevalencija pijenja alkohola je u porastu u zemljama srednje i istočne Evrope (433). Trend konzumacije alkohola u Crnoj Gori nije poznat.

Navedene činjenice ukazuju da najosnovniji način smanjenja tereta malignim tumorom grkljana jeste sprječavanje izloženosti pušenju i alkoholu (434,435). Poboljšanje strategija kontrole upotrebe alkohola i ustrajnost u sadašnjim politikama kontrole pušenja ključni su u prevenciji malignog tumora grkljana i ublažavanju zdravstvenog tereta (134, 434–438).

Skorašnja istraživanja sugerišu da zdraviji način života, vrhunska socijalna zaštita i visok nivo zdravstvenih usluga koji su prisutni u zemljama s većim dohotkom mogu biti razlog nižih stopa smrtnosti od malignog tumora grkljana u ovim zemljama (7). Predlaže se izgradnja boljih sistema zdravstvene zaštite u zemljama s relativno niskim *HDI* (134).

Smanjenje opterećenja malignim tumorom grkljana ranim otkrivanjem i formalnim liječenjem veliki je izazov. Za ranu dijagnozu potrebne su metode visoke osjetljivosti i specifičnosti (7). Kao jedan od mogućih uzroka povoljnijih trendova smrtnosti od ovog tumora navodi se i medicinski napredak i naučni razvoj posljednjih godina i bolje usvajanje integrisanih terapijskih šema. Napredak u hirurškim tehnikama i nehirurškim tretmanima, koji uglavnom uključuju hemoterapiju, terapiju zračenjem, blokadu imunoloških kontrolnih tačaka i terapiju usmjerenu na onkogene doveli su do poboljšanja u liječenju bolesti i samim tim do poboljšanja u preživljavanju kod oboljelih od malignog tumora grkljana (439,440).

Maligni tumor dušnika i pluća

Segmentnom analizom je pokazano da standardizovane stope umiranja od malignog tumora pluća u Crnoj Gori dostižu pik početkom 21. vijeka. Stope rastu za ukupni period u prosjeku godišnje za 1.0%. Posebno izražen porast je kod žena, čak 10.56 % za period 1995–2003. Kod muškaraca poslije 2005. godine registruje se pad od 2.6% godišnje. Iako je kratak period od početka zvanične *tobacco control* u Crnoj Gori do promjena u stopama koje se registruju navedenom metodom, izvjesne promjene u trendu bi se i mogle očekivati ako se nastavi smanjenje prevalencije pušača. Prevalencija pušača kod odraslih (20 godina i starijih) bila je 31.0% u 2012. godini (muškarci: 35.0%; žene: 27.0%) (438), što je značajno smanjenje u odnosu na prethodna neobjavljena istraživanja 2008. (32.7%) i 2000. (43.8%) (97).

Informacije radi, stvarni učinak zakonodavstva bez duvanskog dima u zemljama EU na smrtnost od raka pluća nije dosada u potpunosti ocijenjen. Joinpoint regresiona analiza utvrdila je niz promjena trendova tokom vremena u ovim zemljama, ali čini se da nijesu povezane s

sprovedenjem zakona bez duvanskog dima. Nekoliko godina nakon uvođenja zakonodavstva bez duvanskog dima širom Evrope, trendovi smrtnosti raka pluća se nijesu promijenili (442).

U prethodnom istraživanju za Crnu Goru, koji je obuhvatio period od 1976–2000. takođe je zabilježen rast stopa mortaliteta, a u istom istraživanju je nađena statistički značajna korelacija između stopa smrtnosti od tumora pluća i upotrebe duvanskih proizvoda (443).

Na temelju podataka o raku iz 2019, maligni tumor s najvećom stopom smrtnosti u svijetu bio je maligni tumor pluća, s dobno-standardizovanom stopom smrtnosti od 25.2/100,000 i brojem smrtnih slučajeva od 2.042.640, što je činilo više od jedne petine globalnih smrti od raka. U pogledu regija, maligni tumor pluća imao je najveću stopu smrtnosti u istočnoj Aziji, srednjoj Evropi i Sjevernoj Americi s visokim dohotkom, sa stopama smrtnosti redom od 38.4/100,000, 38.3/100,000 i 35.9/100,000, dok je npr., u zapadnoj Evropi stopa smrtnosti bila 29.0/100,000. Nasuprot tome, stope smrtnosti u zapadnoj podsaharskoj Africi, južnoj Aziji i istočnoj podsaharskoj Africi bile su relativno niske, sa stopama redom od 10.0/100,000, 8.8/100,000 i 7.6/100,000. Kina i SAD imale su najveći broj smrtnih slučajeva od malignog tumora pluća s 757,171 i 206,196 smrtnih slučajeva, što čini 50% globalnih smrti od ovog tumora (3).

Stopa smrtnosti od malignog tumora pluća bile su visoke u svim zemljama i teritorijama. Zemlje koje bilježe dvostruko veće stope od globalnog prosjeka su Mađarska, Srbija i Poljska sa stopama redom: 48.1/100,000, 46.0/100,000, odnosno 44.3/100,000. Suprotno ovim zemljama, stope u Bangladešu, Meksiku, Nigeriji, Egiptu, Etiopiji i Ujedinjenoj Republici Tanzaniji bile su niže od 10.0/100,000. Stopa smrtnosti od malignog tumora pluća najveća je među svim vrstama tumora. Analize trendova smrtnosti od malignog tumora pluća u posljednjih 30 godina otkrile su da je smrtnost bila konstantna od 1990. do 2010, nakon čega je uslijedio nagli pad od 2010. do 2017. ($APC = -0.8$). Kod muškaraca stope smrtnosti u svijetu su bile 37.4/100,000, što je znatno više nego kod žena (15.0/100,000). Preko 90% smrti od tumora pluća zabilježene su kod osoba starijih od 50 godina (3). Za sličan period (1991–2013), s joinpoint analizom u Kini, procijenjena prosječna godišnja promjena starosno-standardizovanih stopa umiranja od tumora pluća bila je 7.7% (444).

U zemljama jugoistočne Evrope, za razliku od Crne Gore, kod muškaraca se bilježi pad u dobno-standardizovanim stopama mortaliteta od malignog tumora pluća mnogo ranije. Za period 1999–2008 u Sloveniji imamo pad od -1.2% godišnje, Hrvatskoj od -0.8%, Malti -2.5%, a za žene za isti period porast u Sloveniji od +2.1%, Hrvatskoj +3.1%, centralnoj Srbiji +3.8 i

Rumuniji +2.0%, a u Bugarskoj porast stopa smrtnosti od +2.0% i centralnoj Srbiji od +2.2% se bilježi kod muškaraca (342).

U zemljama EU kod muškaraca stope mortaliteta dostižu pik u kasnim osamdesetim, zatim dolazi do pada koji prati redukciju u konzumiranju duvana kod muškarca u evropskim zemljama (445). Promjene u sredinskim i faktorima okruženja kao i u navikama u ishrani mogu favorizovati povoljnije trendove (445–447). Kod žena EU dobno-standardizovane stope mortaliteta za tumor pluća stalno rastu: 1970–1987. (+2.5%), 1987–2001. (+1.4%), 2001–2003. (4.6%) (445). To reflektuje drugačije obrasce pušenja u odnosu na muškarce (448,449).

Stope umrlih od tumora dušnika i pluća kod muškaraca opadaju u većini zapadnih zemalja, uključujući mnoge evropske zemlje, Sjevernu Ameriku i Australiju, gdje je epidemija pušenja dostigla pik sredinom prošlog vijeka. Nasuprot ovome, stope umrlih rastu u zemljama kao što je Kina (444,450) i nekoliko zemalja u Aziji i Africi, gdje je epidemija pušenja ustanovljena skorije, a prevalencija pušenja i dalje raste ili pokazuje znake nepromjenljivosti (43). Generalno, trendovi mortaliteta od malignog tumora pluća zaostaju kod žena u odnosu na muškarce. Razlog tome je što su žene počele pušiti duvan u velikom broju nekoliko decenija kasnije od muškaraca. Prema tome, stope umiranja od tumora pluća kod žena rastu u mnogim zemljama posebno u Americi (8,40), SAD-u, Kanadi (8), Ujedinjenom Kraljevstvu (43,452). Kod žena u Španiji (43, 453,454), Francuskoj, Belgiji i Holandiji stope rastu kod skorašnjih generacija, nagovještavajući da će opterećenje kod žena ovim tumorom i dalje rasti u narednim decenijama, ako se ne preduzmu neke velike intervencije (43).

Uočene varijacije u stopama i trendovima smrtnosti od malignog tumora pluća između zemalja i između muškaraca i žena u okviru svake zemlje uveliko reflektuje razlike u rasprostranjenosti epidemije pušenja (160,171). Neke evropske zemlje su uspjele da značajno smanje prevalenciju pušenja i kod muškaraca i kod žena (455). U zemljama gdje je uspostavljena dobra *tobacco control* i koje su se u skladu s *Tobacco Control scale 2016* našle visoko na ljestvici, kao npr. Norveška i Island, (456) bile su uspješne u postizanju smanjenja prevalencije pušenja za više od 50% i kod muškaraca i kod žena u periodu od 1980. do 2012. (421).

Crna Gora je insuficijentna s podacima o trendu prevalencije pušenja što onemogućava praćenje trenda i projekciju redukcije (457)

Zemlje u kojima je najprije uspostavljena kontrola pušenja pokazuju tendenciju pada u stopama umiranja od tumora pluća (458).

Tobacco control strategije, sprovedene sredinom prošlog vijeka, spriječile su na stotine hiljada smrtnih slučajeva raka pluća u SAD-u u periodu od 1975. do 2000. godine. Naglašava se da je to samo oko 30% od smrti od raka pluća koje su se mogle spriječiti da je pušenje cigareta zaustavljeno još 1965. godine (459).

Razlike u preživljavanju od malignih tumora zavise i od dostupnosti različitih terapijskih modaliteta, dijagnostičkih postupaka, primjene vodiča kliničke prakse, mogućnostima za obuku ljekara i subspecijalista, svjesnosti stanovništva o štetnim efektima pušenja kao jednog od najpreventibilnijih faktora rizika za nastanak bolesti (342).

Razumijevanje epidemiologije raka pluća i njegovih uzročnih faktora rizika mogu pružiti dodatne argumente za njegovu prevenciju (172). Tačno poznavanje trendova smrtnosti raka pluća i njihovo kretanje u budućnosti, od ključne je važnosti za planiranje nacionalnih programa kontrole (460). Prevencija nudi najisplativiju dugoročnu strategiju za kontrolu raka. Potrebno je sprovesti efikasniju nacionalnu javnozdravstvenu politiku kako bi se podigla svijest građana, smanjila izloženost faktorima rizika od raka pluća i pružila podrška ljudima za usvajanje zdravog načina života (461).

Uprkos velikim dostignućima u *Tobacco controlu* (43,166), uz aktualni obrazac pušenja, rak pluća i dalje će biti glavni uzrok smrti i u Crnoj Gori i u svijetu (43,166, 168, 462). Mora se sprovesti efikasnija politika *Tobacco controle* kako bi se dodatno smanjila prevalencija pušenja. Iako je pušenje najvažniji prevenirajući faktor rizika za rak pluća, takođe je potrebno smanjiti izloženost drugim faktorima rizika (npr. spoljašnjem i unutrašnjem aerozagađenju), kada je to primjenjivo (166).

Rak pluća ostaje veliki javnozdravstveni problem, i potrebno je unaprijeđenje i potpuno sprovođenje tobacco controle kao glavne strategije za suzbijanje pušenja kao neprihvatljivog ponašanja i kao najčešćeg faktora rizika za razvoj raka pluća. Činjenica je da se kontrola upotrebe duvana ne razvija brzo, zbog čega sve institucije i nevladin sektor treba da se uključe kako bi se smanjio broj pušača. Razumijevanje nacionalnih trendova u prevalenciji pušenja i potrošnji duvana ključno je za određivanje prioriteta djelovanja i procjenu napretka tobacco controle.

Rastući trend smrtnosti ukazuje na potrebu efektivnijih mjera kontrole malignog tumora pluća, snažnijeg fokusiranja na zdravstveno obrazovanje radi povećanja svijesti javnosti, ranog otkrivanja i prevencije raka pluća.

Melanom kože

U ovoj studiji prikazani su trendovi mortaliteta od melanoma u Crnoj Gori za period od 1990. do 2018. godine. Rezultati regresione analize ukazuju da postoji značajan porast kako broja umrlih, tako i stope mortaliteta za cjelokupnu populaciju i muškarce u Crnoj Gori. Na globalnom nivou za sličan period posmatranja (1990–2019), za broj slučajeva se registruje povećanje od 90% u poređenju s 1990. godinom, a za starosno-standardizovane stope opadajući trend s prosječnom procentualnom godišnjom promjenom od -0.3%. Smanjenje u globalnim stopama se evidentira kako za ukupnu populaciju, tako i za muškarce i za žene (25).

U 2018. godini stopa mortaliteta od melanoma u Crnoj Gori iznosila je 1.6/100,000. Prosječna stopa za proučavani period (1990–2018) bila je oko 1.1 slučaj na 100,000, što je znatno niže od najviših stopa zabilježenih u zemljama poput Novog Zelanda (5.2/100,000), Australije, Norveške, Sjeverne Makedonije i Švedske (više od 3/100,000). Nasuprot tome, stopa smrtnosti od melanoma u Crnoj Gori je znatno viša od najnižih stopa registrovanih u svijetu, kao što su stope u Mongoliji, Egiptu, Šri Lanki i Indiji (manje od 0.2/100,000) (25).

Iako globalno, starosno-standardizovane stope mortaliteta pokazuju opadajući trend, 102 zemlje su pokazale uzlaznu putanju u stopama smrtnosti od melanoma. Gvatemala je bila svjedok najznačajnijeg povećanja ($EAPC=3.9\%$), a slijede Bjelorusija i Grčka (25).

U Crnoj Gori stope kod muškaraca u 2018. godini bile su 3.7 puta veće nego kod žena, što je dvostruko više od istog odnosa zabilježenog na globalnom nivou (1.6) za istu godinu.

Stope smrtnosti od melanoma specifične za dob u Crnoj Gori dostižu vrhunac kod osoba starijih od 75 godina. Ovo je djelimično u skladu s globalnim nalazima, gde se istaknute stope mortaliteta manifestuju kod osoba starijih od 70 godina, posebno među muškarcima (25). U Crnoj Gori broj umrlih raste u starosnoj grupi 55–74 godine, s posebno izraženim porastom kako broja oboljelih, tako i stopa za osobe starosti 65–74 godine, koje obuhvataju ukupnu populaciju i muškarce. Na globalnom nivou, za posmatrani period od 1990. do 2019. godine, stope mortaliteta pokazuju opadajući trend za starosne grupe mlađe od 80 godina, posebno među pojedincima starosti od 30 do 49 godina. Međutim, postoji trend rasta među populacijom starijim od 80 godina.

Sistemi javnog zdravlja tokom protekle decenije promovisali su višestruke strategije primarne i sekundarne prevencije koje bi mogle biti odgovorne za blago smanjenje stope smrtnosti od melanoma kože, posebno kod mlađih starosnih grupa (25).

Smanjenje može biti povezano i s napretkom u zdravstvu i medicinskoj tehnologiji, kao što je rano otkrivanje kroz preglede raka kože korišćenjem vrhunskih dijagnostičkih alata i odobrenje imunoterapije i molekularno ciljanih tretmana za uznapredovali melanom (461–463).

Trendovi mortaliteta od melanoma značajno variraju širom sveta (25) i zavise od geografske lokacije, etničke pripadnosti, starosti i pola (466–469).

S obzirom na globalni teret melanoma, Evropa ostaje jedan od najteže pogođenih regiona (25,470,471). Procjene stope mortaliteta u Evropi pokazuju minimalne varijacije među zemljama, u rasponu od najniže od 1.1/100,000 na Malti do 3.5/100,000 u Norveškoj, s prosjekom od 1.7/100,000 za zemlje EU. Stope mortaliteta su univerzalno veće za muškarce nego za žene, obuhvatajući Evropu od 0.9/100,000 do 2.8/100,000 za žene i 1.3/100,000 do 4.2/100,000 za muškarce. Nordijske zemlje i Švajcarska pokazuju najveći polnu razliku u stopama mortaliteta, a vrhunac je u Finskoj (1.1/100,000 za žene i preko 2.9/100,000 za muškarce).

Melanom nastavlja da oduzima više od 20,000 života godišnje u Evropi (178,471). Smrtnost je eskalirala u Evropi od 1985. do 2015. godine. Zemlje koje su ispoljile konzistentan porast starosno-standardizovane stope mortaliteta od melanoma za oba pola u Evropi bile su Estonija, Letonija, Litvanija, Norveška, Velika Britanija, Republika Moldavija, Srbija, Slovačka, Hrvatska, Italija, Slovenija, Belgija, Japan i Republika Koreja. Češka, Makedonija i Švajcarska su pokazale trend smanjenja stope mortaliteta kod muškaraca. Austrija, Danska, Finska, Mađarska, Švajcarska i Makedonija ispoljile su opadajući trend stope mortaliteta kod žena. Kod muškaraca, najveći *AAPC* u stopama mortaliteta od 2005–2015. godine zabilježen je u Irskoj (+5.3%), Republici Koreji (+4.4%) i Litvaniji (+3.0%), dok je negativan *AAPC* zabilježen u Australiji, Češkoj Republici, Makedoniji, Rumuniji i Švajcarskoj. Među ženama, Hrvatska je zabilježila najveći *AAPC* (+1.8%), dok je negativan *AAPC* zabilježen u Češkoj, Makedoniji, Švedskoj, Mađarskoj, Švajcarskoj, Austriji, Finskoj, Španiji i Danskoj.

Najveći stope smrtnosti od melanoma kože za oba pola zabilježene su u Norveškoj (4.5/100,000 kod muškaraca i 3.0/100,000 kod žena) i Sloveniji (3.9/100,000 kod muškarca i 2.6/100,000 kod žena) (199). Norveška, Švedska i Holandija se nalaze među prvih pet zemalja po smrtnosti od melanoma u Evropi (25). U zemljama istočne i jugoistočne Evrope, uključujući Crnu Goru, stope mortaliteta su relativno konzistentne, ali trendovi mortaliteta variraju. Za srednju starosnu grupu (50–69 godina), istraživanja trenda mortaliteta pokazuju nejednakost među zemljama, s opadajućim trendovima u zemljama poput Češke i Slovačke, ali uzlaznim

trendovima u ostalima, s vrhuncem za muškarce u Srbiji (3.6%) i za žene u Sloveniji (6.0%). Najstarije starosne grupe dosljedno pokazuju značajan porast mortaliteta kod oba pola, do 8% *AAPC* u Srbiji (472). Širom Evrope je zabilježen je značajan porast stope preživljavanja (473,475). Ona je premašila 90% za petogodišnju relativnu stopu u nordijskim ili zapadnim zemljama, ali ostaje ispod 60% u istočnoj Evropi za pojedince dijagnostikovane u ovoj deceniji (475).

Ovo se djelimično može pripisati novim naprednim modalitetima liječenja melanoma (476,477). Studija sprovedena u SAD pokazuje povezanost između uvođenja novih sistemskih terapija i naglog pada mortaliteta od melanoma (478). Zemlje koje su kasnije odobrile ovu terapiju, kao što je Španija, naknadno su zabilježile pad mortaliteta (479). Iako terapije, uvedene u evropskim zemljama od 2012. do 2015. godine, inovativne i efikasne, pristup njima je veoma neujednačen širom kontinenta (480). U Crnoj Gori su terapijske mogućnosti proširene. Koriste se i imunoterapija i kombinovana terapija. Kao tretman prve linije u imunoterapiji, pembrolizumab se koristi od 2017. godine. U zavisnosti od BRAF (BRAF je gen koji kodira protein koji igra ulogu u signalizaciji unutar ćelija, a često je povezan s kancerima, posebno melanomom) statusa, primenjuje se i kombinovana terapija (lijekovi: Trametinib od 2017, Dabrafenib od 2017, Vemurafenib od 2013, Cobimetinib 2017). Kombinovana terapija se takođe može smatrati tretmanom prve linije. Ako je BRAF status negativan, nakon imunoterapije se primenjuje hemoterapija.

Brojne kampanje primarne i sekundarne prevencije pokrenute su 1980-ih ili početkom 21. vijeka (481–483). Najpoznatija kampanja u Evropi je *Euromelanoma plan*, koji je započeo 1999. godine (198). Njemačka je pokrenula Nacionalni program skrininga melanoma (*SCREEN* projekat) 2008. (484), ali njegova implementacija tek treba da postigne značajne promjene u stopama mortaliteta (475, 485,486).

Posljednjih godina Crna Gora sprovodi inicijative za podizanje svijesti o melanomu na nacionalnom nivou. Jednom godišnje, u maju, u okviru kampanje *Euromelanoma*, se organizuju besplatni pregledi kože za javnost pod raznim sloganima (za 2023. slogan je bio „Da li ste zaštićeni od sunca”). Pored toga, stanovništvo Crne Gore ima pristup veb stranici *euromelanoma* na adresi <https://vvv.euromelanoma.eu/cnr-me/>, prevedenoj na maternji jezik, koja pruža informacije o prevenciji, otkrivanju i liječenju melanoma.

U toku su snažni istraživački naponi kako bi se dijagnoza melanoma unaprijedila u ranije faze, spriječio nastanak tumora i razvili revolucionarni tretmani. Jedan od ciljeva analize

epidemioloških podataka i trendova je da se otkriju rane indikacije uspjeha ovih inicijativa kroz promjene u incidenciji ili mortalitetu od melanoma (475).

Uprkos preduzetim mjerama posljednjih godina u Crnoj Gori u cilju suzbijanja melanoma, još uvijek nije primijećena promjena u trendu mortaliteta. U Crnoj Gori se značajno povećava i broj umrlih od melanoma i stopa mortaliteta, kako na ukupnom nivou, tako i među muškarcima. Međutim, povećanje broja umrlih i stope mortaliteta nije statistički značajno za žene. Napore preventivne kampanje treba usmjeriti ka najranjivijim grupama u pogledu mortaliteta, odnosno muškarcima i starijoj populaciji.

Maligni tumor dojke

Rezultati analize trenda umiranja od malignog tumora dojke za period 1990–2018. ukazuju da u Crnoj Gori stope mortaliteta od malignog tumora dojke statistički značajno rastu od 1990, što je slično kao i u skorašnjem istraživanju za sličan period na globalnom nivou (201,487). Prosječni godišnji procentualni porast smrtnosti od malignog tumora dojke u Crnoj Gori bio je 1.4% s većim porastom kod starijih žena, što je značajno više od globalnog rasta od 0.2% po godini za sličan period (1990–2017) (201).

Dobno-standardizovane stope smrtnosti za posmatrani period su se kretale između 11.4/100,000 do 20.5/100,000, slično kao i u zemljama sa srednje niskim prihodima za koje važi i da imaju najveće stope mortaliteta u svijetu (488–491).

Za posljednjih 30 godina broj smrti od tumora dojke kod žena je porastao globalno. U 2019. godini Kina, Indija i SAD su bile zemlje s najvećim brojem smrtnih slučajeva u svijetu (93,500; 82,100; 54,400) (26,203).

Sa starosno-standardizovanom stopom od 17.3 na 100,000 stanovnika, registrovanoj u posljednjoj opserviranoj godini, Crna Gora ima stopu veću od prosjeka na globalnom nivou za istu godinu koja iznosi 16.3/100,000. Najveća stopa smrtnosti u istoj godini zabilježena je u Melaneziji (25.5/100,000), Polineziji (21.6/100,000), sjevernoj Africi (18.4/100,000), Karibima (18.1/100,000) i zapadnoj Africi (17.8/100,000). Najniže procijenjene stope smrtnosti od malignog tumora dojke nađene su u istočnoj Aziji (8.6/100,000), centralnoj Americi (10.1/100,000), Australiji i Novom Zelandu (12.6/100,000), Sjevernoj Americi (12.6/100,000) i Južnoj Americi (13.4/100,000). Standardizovane stope smrtnosti od malignog tumora dojke bile su veće u zemljama s niskim (17.1/100,000) ili srednjim *HDI* (14.3/100,000) u poređenju s veoma visokim (13.1/100,000) ili visokim *HDI* (10.3/100,000) (202).

U poređenju s evropskim državama Crna Gora takođe ima veću stopu smrtnosti od malignog tumora dojke (492). Slijedi Srbija u kojoj se i pored visokih stopa bilježi trend opadanja mortaliteta od malignog tumora dojke posljednjih godina (2004–2015) koji nije mogao vremenski biti posljedica uvođenja skrininga (2013) (340). U Evropi su, u 2017. godini, najveće stope smrtnosti zabilježene u Srbiji (20.6/100,000), praćeno s drugim zemljama istočne Evrope (16.6/100,000). Najniže stope smrtnosti registrovane su u Španiji (10.9/100,000), slijedi Norveška (11.2/100,000), Švedska (11.3/100,000), Bjelorusija (11.4/100,000) i Češka republika (12.1/100,000) (204). Za 2017. godinu u Crnoj Gori registrovana je stopa od 19.6/100,000.

Zemlje u kojim se bilježi znatno veća prosječna godišnja procentualna promjena trenda umiranja od malignog tumora dojke kod žena nego u Crnoj Gori su: Filipini (4.4% za period 1992–2011) i Tajland (4.3% za period 1979–2016), dok Kolumbija (0.7% za period 1984. do 2015) i Brazil (0.4% za period 1979–2015) imaju manje. Značajno smanjenje imamo u sljedećim zemljama: Danskoj (-3.4%, 1994–2015), Norveškoj (-2.6%, 1986–2015), Estoniji (-2.6%, 1981–2015), Kanadi (-2.5%, 1979–2013) i Ujedinjenom Kraljevstvu (-2.3%, 1979–2015) (202). Od zemalja u regionu, povoljnija situacija nego u Crnoj Gori bilježi se u Hrvatskoj (+0.3%, 2003–2016) i u Sloveniji (-1.9%, 1993–2015) (493). Stope umiranja od raka dojke vremenom su se smanjivale u većini zemalja s većim *HDI*, a ostale su visoke i povećavale su se u mnogim zemljama s niskim i srednje niskim prihodima (487).

Malo se zna o glavnim pokretačima promjena stopa mortaliteta od malignog tumora dojke u različitim geografskim područjima i različitim vremenskim periodima na globalnom nivou (494). Posljednji obrasci kretanja mortaliteta od malignog tumora dojke za Evropu ukazuju na pad u toku posljednje tri decenije. Ova smanjenja su bila veća u sjevernoj nego u istočnoj Evropi (204,205). Takvi povoljni trendovi su rezultat poboljšanja u dijagnostici i liječenju (495–499). Izuzetak su Poljska i Rumunija. Mogući razlog za nepovoljan trend u ovim zemljama je neefikasan program ranog otkrivanja dojke, nedavno uveden, kao i dugo prosječno vrijeme od dijagnoze do početka liječenja, koje za Poljsku iznosi oko 9.5 nedjelja (204,500), a u ekstremnim slučajevima čak 38 nedjelja (204,501). U Rumuniji to vrijeme je u prosjeku 20.5 nedjelja (204,500), dok u Ujedinjenom Kraljevstvu prosječno vrijeme čekanja na tretman ne prelazi nedjelju dana (204,502). Za Crnu Goru nemamo podatak koliko se čeka od dijagnoze do tretmana.

U Crnoj Gori, zbog uticaja pandemije, oko 2000 žena, kojima je skriningom otkrivena promjena, od januara 2020. godine je dugo čekalo na razjašnjenje uočenih promjena na mamografiji.

Postoji niz faktora koji bi mogli uticati na trend umiranja, a ni jedan nije izdvojen kao posebno dominantan (204). Istraživanja ukazuju na značaj adekvatnog skrininga, dijagnoze i liječenja kao najvažnijih faktora koji utiču na stope umiranja od tumora uopšte (204,207,208).

Ohrabrujuća činjenica je, da se u zemljama (Sjeverna Amerika i centralna Evropa) koje su uvele adekvatan skrining stope smrtnosti od malignog tumora dojke smanjuju (503,504). Nasuprot tome, sve veći mortalitet u zemljama s niskim i srednje niskim primanjima može biti posljedica nedostatka programa skrininga, a time i dijagnoze u kasnoj fazi, zatim prepreka u liječenju raka (505). Pretpostavlja se da je oko dvije trećine pada u umiranju od tumora dojke u zapadnoj Evropi i Sjevernoj Americi posljedica uvođenja novih metoda liječenja, a jedna trećina posljedica ranog otkrivanja i bolje dijagnoze (204).

Crna Gora je relativno kasno uvela skrining program (506) koji je od početka implementacije (decembar 2015) obuhvatio ukupno od 30 do 40 % (izuzetak je 2020. godina, godina COVID 19 pandemije, za koju je obuhvat bio svega 17.5%) ciljane populacije sa stopom otkrivanja tumora u ranoj fazi 11 na 1000 skriningovanih žena prema neobjavljenom izvještaju odjeljenja za sprovođenje skrininga.

Efekat skrininga može se očekivati već unutar 3–5 godina od njegovog početka (507,508). Cilj programa za rano otkrivanje dojke u Crnoj Gori (214) bio je i da se smrtnost od raka dojke smanji za 15 % za 5 godina od trenutka uspostavljanja skrininga, što do sada nije postignuto. Problem je što, žene, kojima je skriningom utvrđena promjena na dojci koju treba dalje razmatrati, čekaju dugo na ekspertsku ulogu za dalji tretman.

Sistematski pregled koji je sproveo evropski region SZO 2017. godine preporučuje da zemlja mora imati odgovarajuće objekte za upravljanje svim novim slučajevima koji su rezultat rane dijagnoze malignog tumora dojke, kao i sredstva za osiguranje njihovog praćenja, kako bi Program ranog otkrivanja dojke bio efikasan (509).

Odlaganje skrininga u Crnoj Gori u 2020. godini zbog COVID 19 pandemije prema preporukama (391) i poštovanje mjera, produžilo je period čekanja na razjašnjenje promjena uočenih skriningom, samim tim i na tretman, što bi u budućnosti moglo uticati na dalje povećanje mortaliteta od tumora dojke u Crnoj Gori, što je teško sada procijeniti (204,510).

Do sada je identifikovano više faktora rizika za nastanak raka dojke na koje se može uticati, uključujući konzumiranje alkohola, gojaznost, mlađu dob za menarhu, stariju dob za menopauzu, manje rađanja, manje dojenja, nedostatak fizičke aktivnosti i nezdrav način života poput velike potrošnje masti i niskog unosa voća, povrća i žitarica i drugi (511). Upotreba alkohola, gojaznost, dijabetes, nedostatak fizičke aktivnosti zajedno doprinose smrtnosti od tumora oko 30.0% (sa pojedinačnim doprinosom od 10.0%, 6.7%, 7.5%, 5.2%, redom). Crna Gora se prema procjenama našla među zemljama s najvećom stopom umiranja pripisanoj konzumaciji duvana u Evropi, zajedno sa Srbijom i Lebanonom (203). Otprilike jedna trećina raka dojke može se izbjeći odgovarajućom modifikacijom načina života i izbjegavanjem pomenutih faktora rizika (512).

Uzimajući u obzir posljednja istraživanja o prevalenciji faktora rizika za nastanak tumora u Crnoj Gori situacija nije baš obećavajuća. Prema nalazima istraživanja koje je sproveo Institut za javno zdravlje Crne Gore iz 2017. godine, 35.4% odraslih osoba su aktivni pušači, dok je prosječna potrošnja alkohola po godini u prosjeku bila 10.3l po osobi starijoj od 15 godina. (392). Gojaznost i fizička neaktivnost takođe su prisutni među stanovništvom Crne Gore: 40% odrasle populacije u Crnoj Gori ima prekomjernu masu, 15% je gojazno (513), samo 13% praktikuje fizičku aktivnost više od tri puta nedjeljno, a samo 8.6% dnevno (514).

Rezultati ove studije ukazuju da postoji trend rasta umiranja od malignog tumora dojke u Crnoj Gori. Najviše je pogođena starosna grupa 55–65 godina. Neophodno je kreirati konkretne programe (obezbjediti da žene ne čekaju na ekspertske provjere suspektnih mamografija, da se skрати vrijeme čekanja od momenta postavljanja dijagnoze do odgovarajućeg tretmana) za urgentnu akciju kako bi se uticalo na smanjenje ovog nepoželjnog trenda. Ujedno je potrebna i podrška od strane nadležnih institucija kako bi se povećao obuhvat skriningom i prevenirao maligni tumor dojke u ciljnoj populaciji.

Maligni tumor grlića materice

Za analizirani tridesetogodišnji period, u Crnoj Gori, došlo je do porasta smrtnosti od malignog tumora grlića materice u pogledu rasta i stopa i broja slučajeva smrti. Za sličan posmatrani period na globalnom nivou postoji tendencija pada smrtnosti od malignog tumora grlića materice (27,220,515).

Prosječna stopa umiranja od malignog tumora grlića materice u Crnoj Gori iznosi 3.0/100,000 što je više nego duplo manje nego stopa zabilježena na globalnom nivou (6.9/100,000) (220), ali i znatno niže od najvećih stopa zabilježenih u zemljama regiona poput Rumunije

(8.5/100,000) i Srbije (6.7/100,000). Na primjer, najniže stope u zemljama regiona se bilježe u Sloveniji (2.2/100,000), Hrvatskoj (2.6/100,000), Makedoniji (2.4/100,000) (343).

Stopa mortaliteta od malignog tumora grlića materice je veća u zemljama s niskim *HDI* (23.0/100,000) i srednjim *HDI* (9.5/100,000) u poređenju sa zemljama s vrlo visokim *HDI* (2.7/100,000) (220).

Istočna Azija i južna podsaharska Afrika doprinose najvećem broju smrti od raka vrata materice na globalnom nivou (27). Istočna Afrika ima najveću smrtnost sa starosno-standardizovanom stopom od 30.0/100,000, a slijede zapadna Afrika (23.0/100,000), srednja Afrika (21.1/100,000), južna Afrika (20.0/100,000) i Melanezija (19.0/100,000). Azija je imala najveći broj smrtnih slučajeva (168,411, što je činilo 54.1% smrtnih slučajeva u 2018), dok je Afrika imala najviše zemalja s visokom smrtnošću (220).

Najviše stope umiranja od malignog tumora grlića materice u 2019. zabilježene su u Kiribati (40.0/100,000), Lesotu (21.1/100,000) i Gvineji (18.3/100,000) (27).

U Crnoj Gori joinpoint regresija otkriva statistički značajan rast stopa smrtnosti od malignog tumora grlića materice u prosjeku za 2.6% godišnje za period od 1990–2018, a za sličan period (1990–2019) na globalnom nivou pad u prosjeku od -1.0% (27). Stope mortaliteta od malignog tumora grlića materice opale su u većini područja svijeta u posljednjih nekoliko decenija (3). Najveće smanjenje se desilo u središnjoj Latinskoj Americi (-2.5%), tropskoj Latinskoj Americi (-2.0%) i zapadnoj Evropi (-1.9%) (27). Što se tiče zemalja najveće smanjenje dobno-standardizovanih stopa smrtnosti od raka grlića materice zabilježeno je na Maldivima (-4.4%), zatim u Singapuru (-4.3%) i na Tajvanu (Kina) (-3.8%), a najveći porast primijećen je u Lesotu (3.3%), Zimbabveu (1.8%) i Bugarskoj (1.2%) (27).

Postoje značajne razlike između evropskih zemalja u pogledu smrtnosti od malignog tumora grlića materice. Stope smrtnosti su znatno veće u istočnoj Evropi (6.1/100,000) nego u zapadnoj Evropi (2.1/100,000) (219). Tendencija pada smrtnosti postoji u većini zemalja Evrope. Stope znatno brže padaju u zemljama EU i zapadne Evrope, dok u zemljama Balkana i jugoistočne Evrope, u koje spada i Crna Gora, koje inače spadaju u zemlje s najmanjom pokrivenošću skriningom, ovaj tumor predstavlja značajan javnozdravstveni problem (343). Za razliku od registrovanog porasta u Crnoj Gori (+2.6%, 1990–2018), u skoro svim zemljama jugoistočne Evrope bilježi se smanjenje trenda umiranja od malignog tumora grlića materice. Najveće smanjenje stopa smrtnosti od malignog tumora grlića materice u jugoistočnoj Evropi za sličan period posmatranja (1990–2017) dogodilo se u Poljskoj (-2.3%, 1990–2016), Češkoj

Republici (-2.3%, 1990–2017) i Sloveniji (-2.7%, 1990–2015), a smanjenje se bilježi i u susjednoj Srbiji (-0.4%, 1998–2016), Hrvatskoj (-0.5%, 1990–2016). Porast je zabilježen jedino u Bugarskoj (+1.1%, 1990–2015) i Letoniji (+1.7%, 1990–2015) (343).

Stope smrtnosti od malignog tumora grlića materice u Crnoj Gori rastu u dobnim grupama 45–54 i 55–64, a broj slučajeva u dobnim grupama 45–54, 55–64 i 75–84. Među umrlim ženama od malignog tumora grlića materice najviše je starosti 55–64 (28.3%), zatim starosti 45–54 (27.6%) i starosti 65–74 (17.4%). U većini regija u svijetu najveća stopa mortaliteta od malignog tumora grlića materice registruje se u dobnoj grupi 70+ godina, a regije s niskim *HDI* imaju najveći mortalitet u svim dobnim grupama (27). *AAPC* mortaliteta globalno se smanjio u svim dobnim grupama, međutim, mortalitet u istočnoj Aziji, istočnoj Evropi i središnjoj Aziji u dobnoj grupi od 15 do 49 godina i dalje predstavlja rastući trend. Povećanje je takođe utvrđeno u južnoj podsaharskoj Africi u dobnim grupama od 50 do 69 godina i 70+ godina. U 2019. je broj umrlih dosegao vrhunac u dobi od 50 do 54 godine, odnosno od 55 do 59 godina (27). Zemlje jugoistočne Evrope u kojima se smanjio mortalitet žena od malignog tumora grlića materice svih dobnih grupa su: Češka, Estonija, Slovenija, Litvanija, Moldavija, Makedonija, Srbija, Poljska i Rumunija. U Letoniji se smrtnost od raka grlića materice povećala u svim dobnim grupama (343).

Varijacije u trendu umiranja u regionu, Evropi (343) i u svijetu (27) su velike. Pokazalo se da *HDI* i stope siromaštva čine >52% globalne varijacije u mortalitetu od malignog tumora grlića materice (516). Za svakih 0.2 jedinice povećanja *HDI*-ja rizik od smrtnosti od raka vrata materice se smanjuje za 33% (516). Osobe s niskim socioekonomskim statusom imaju lošiji pristup pregledima, imunizaciji, te pravovremenom dijagnostikovanju i liječenju malignog tumora grlića materice (220).

Utvrđeno da je opterećenje malignim tumorom grlića materice pozitivno povezano s većom prevalencijom konzumiranja alkohola (220), što naučnici objašnjavaju, osim kancerogenim učinkom alkohola, rizičnim ponašanjem konzumenata alkohola nakon uzimanja alkohola, smanjenom zdravstvenom sviješću i slabim pridržavanjem zdravstvenih savjeta i/ili korišćenjem preventivnih zdravstvenih usluga (npr. kondoma, skrininga i imunizacije) (517–519). Shodno navedenom, smanjenje konzumacije alkohola u grupama u nepovoljnom položaju preporučuje se kao neophodno kako bi se postiglo značajno smanjenje tereta malignim tumorom grlića materice (220).

Promjene u smrtnosti od malignog tumora grlića materica naučnici pripisuju i širokoj primjeni mjera primarne i sekundarne prevencije (520,521). Istraživanje uticaja preventivnih mjera na smrtnost je otežano zbog velikih razlika u distribuciji preventivnih mjera, kao i u ciljnim grupama (233). Mjere nijesu ravnopravno sprovedene u zemljama i unutar njih (223).

Iako su potrebna dalja istraživanja kako bi se potvrdila povezanost sa smanjenom incidencijom i mortalitetom (233), utvrđeno je da u zemljama s nižim dohotkom, u kojima se bilježi i veća smrtnost (220), imamo i manju pokrivenost primarnim mjerama prevencije. Manje od 30% zemalja s niskim i srednjim prihodima sprovele su nacionalne programe vakcinacije protiv HPV-a u poređenju s >80% zemalja s visokim dohotkom od 2020. (223), a većina zemalja s niskim i srednjim dohotkom ima vrlo ograničen pristup vakcinaciji protiv HPV-a zbog logističkih razloga (520,522).

U Evropi postoji varijabilnost u godini početka imunizacije protiv HPV. Zemlje koje su najranije započele imunizaciju su Belgija, Francuska i Njemačka, koje su 2007. godine sprovele univerzalne programe imunizacije protiv HPV-a (523).

Takođe, postoji varijabilnost u godini početka i obuhvatu stanovništva nacionalnim programima skrininga: Danska (godina sprovođenja: 2006, pokrivenost pozivom: 73.7 %), Estonija (2006, 77.1 %), Finska (1963, 98 %), Italija (1989, 66.8 %), Litvanija (2004, 78.3 %), Holandija (1970, 95.2 %), Poljska (2006, 97.7 %), Švedska (1967, 80.7 %) i Ujedinjeno kraljevstvo (1988, 100.8 %) (233).

Skorašnja procjena uticaja programa skrininga malignog tumora grlića materice na smrtnost od ovog tumora u Evropi ukazuje na snažnije silazne trendove u mortalitetu u zemljama s dugotrajnije uspostavljenim programima skrininga malignog tumora grlića materice i s visokom pokrivenošću ciljne populacije prema pozivima. Zemlje koje su uvele nacionalne populacijske programe skrininga malignog tumora grlića materice prije 2009. godine i s obuhvatom pozivne ciljne populacije većim od 58% doživjele su statistički značajno veće postotno smanjenje smrtnosti od raka vrata materice tokom razdoblja istraživanja u poređenju s onima s manje sveobuhvatnom pokrivenošću skriningom s kontinuiranim trendom pada stopa smrtnosti između 1985. i 2014. godine. Najveći pad mortaliteta zabilježen je u Velikoj Britaniji i Mađarskoj (233). Brojne druge studije sugerišu smanjenje smrtnosti nakon uvođenja nacionalnih programa skrininga (524–529) sa stabilnijim i povoljnijim trendovima u zemljama koje imaju bolju pokrivenost skriningom i bolje prihvatanje (530–532). Pokrivenost

skriningom ciljne populacije istočno-srednje Evrope je niža nego u zapadnoj Evropi (533) koja bilježi i manju smrtnost od ovog tumora (219).

Od zemalja u regionu jedino je Slovenija premašila pokrivenost od 60% (533), a u ovoj zemlji se bilježe i najniže stope (2.2/100,000) i najveće smanjenje smrtnosti (-2.7%, 1990–2015) (343).

Bez obzira na sve izazove s kojima se susreću sve zemlje s niskim i srednjim dohotkom, među kojima je i Crna Gora, smatra se da će kombinacija skrininga i vakcinacije dovesti do smanjenja smrtnosti (534,535).

U Crnoj Gori skrining je počeo 2018. godine. Po algoritmu Nacionalnog programa za skrining malignog tumora vrata materice (242,99), kod svake žene koja ima nalaz cervikalnog brisa pozitivan na visokoonkogene tipove virusa (HPV16 i/ili HPV18 i/ili neki od ostalih 12 hrHPV genotipova) ginekolog obavlja kolposkopiju/eventualnu biopsiju i nakon tri mjeseca uradi citološku analizu cervikalnog brisa PAPA test *LBC* metodom (*eng. liquidbased cytology*), a shodno nalazu upućuje pacijentkinju na dalju dijagnostičku i terapijsku obradu u sekundarni ili tercijarni centar. Organizovani kolposkopski pregledi se obavljaju u javnozdravstvenim ustanovama primarnog, sekundarnog i tercijarnog nivoa skoro svih opština u Crnoj Gori i privatnom sektoru. Po algoritmu programa koji se sprovodi na nacionalnom nivou od 01. 02. 2018. godine, sve žene koje su HPV pozitivne, nakon tri mjeseca se pozivaju na LBC testiranje (242).

Dvogodišnja obustava skrininga grlića materice zbog COVID pandemije je dodatno onemogućila dostizanje cilja zadatog Programom za rano otkrivanje malignog tumora grlića materice da se smrtnost od ovog tumora smanji u Crnoj Gori za 50% od početka sprovođenja. Kako bi se povećalo prihvatanje skrininga, jer je pozivna pokrivenost važan činilac padajućeg trenda smrtnosti od malignog tumora grlića materice, naučnici sugerišu da se društvene i strukturne prepreke skrininga za maligni tumor grlića materice moraju rješavati uz kulturološku osjetljivost (233). Naučna javnost sugeriše da prevencija treba da bude prioritet i sastavni dio kontrole ovog tumora (220). Ova analiza ukazuje na rastući trend smrtnosti od ovog tumora u Crnoj Gori, te su potrebna dodatna istraživanja uzroka ove pojave.

Maligni tumor jajnika

Shodno rezultatima joinpoint regresione analize, U Crnoj Gori, u periodu 1990–2018, stope umiranja od malignog tumora jajnika konstantno rastu s prosječnom procentualnom godišnjom promjenom od 1.9%. Osim stopa smrtnosti raste i broj slučajeva smrti u prosjeku za 3.5%

godišnje. Studije na globalnom nivou za sličan period posmatranja pokazuju tendenciju rasta broja slučajeva smrti od malignog tumora jajnika (247,249,256), a sve odgovarajuće dobno-standardizovane stope pokazuju silazni trend s procijenjenom godišnjom postotnom promjenom od -0.3% (247).

Južna i istočna Azija, te zapadna Evropa nose najveći teret bolesti malignog tumora jajnika (247). Postoje varijacije u trendu smrtnosti od malignog tumora jajnika u svijetu. Od 48 zemalja, 21 je pokazalo smanjenje smrtnosti od raka jajnika. Među tim zemljama, najniži *AAPC* bio je u Australiji (-3.6%), a slijedi Norveška (-3.4%), Švedska (-3.3%), Švajcarska (-3.0%), i Danska (-2.7%). Nasuprot tome, šest zemalja je imalo porast smrtnosti zbog raka jajnika, uključujući Tajland (+3.5%), Ekvador (+3.4%), Kolumbiju (+2.0%), Filipine (+1.4%), Koreju (+1.0%) i Brazil (+0.7%) (244).

Za izučavani period od 1990–2018. prosječna dobno-standardizovana stopa u Crnoj Gori bila je 3.0/100,000, a npr. na globalnom nivou izmjerena stopa u 2020. godini bila je 4.2/100,000. Najveća smrtnost zabilježena je u Mikroneziji (7.3/100,000), a zatim slijede Polinezija (6.6/100,000), srednja i istočna Evropa (5.6/100,000), jugoistočna Azija (5.2/100,000) i Melanezija (5.2/100,000). Najniža smrtnost u standardizovanim stopama zabilježena je na Karibima (3.2/100,000), u istočnoj Aziji (3.3/100,000) i južnoj Africi (3.3/100,000). Najveća smrtnost utvrđena je u zemljama s niskim do srednjim dohotkom (4.3/100,000), slijede zemlje s visokim dohotkom (4.1/100,000), niskim dohotkom (4.1/100,000), i višim srednjim dohotkom (3.9/100,000) (244).

U Crnoj Gori stope smrtnosti od malignog tumora jajnika rastu u dobnoj grupi od 55–74 godine, u kojoj je zabilježen i najveći broj slučajeva. Najveći porast slučajeva smrti od ovog tumora je zabilježen u dobnoj grupi 75–84, zatim u grupama 65–74 i 55–64, što korespondira s nalazima na globalnom nivou, gdje je najveći broj smrtnih slučajeva bio uglavnom kod ljudi u dobi od 50 do 69 godina za sličan period izučavanja (247,256). Sve dobne grupe imale su trend rasta u broju umrlih s najvećom postotnom promjenom u 70+ dobnoj grupi, s procentom od 121.3% (256), što se objašnjava prisustvom više nepovoljnih bioloških faktora i drugih bolesti kod starijih osoba (536).

Poređenja radi, tendencija rasta je duplo sporija u susjednoj Srbiji (537) nego u Crnoj Gori, gdje se za period 1991–2010. bilježi porast standardizovanih stopa smrtnosti u prosjeku od 0.8% po godini. U Srbiji, slično kao i u Crnoj Gori, tendencija rasta se uglavnom bilježi u starijim dobnim grupama.

Razlozi varijacija u smrtnosti od ovog tumora nijesu jasne. Razlike u pristupu zdravstvenoj zaštiti u različitim regijama svijeta i loše sprovođenje intervencija za liječenje raka jajnika u nekim regijama navode se kao mogući razlozi porasta globalne smrtnosti od raka jajnika (256).

Kao važni činioci u prevenciji i liječenju ovog tumora sugerišu se: sprovođenje efikasnijih politika utemeljenih na lokalnim uslovima i aktivno sprovođenje strategija prevencije za različite faktore rizika (256). Nalazi upućuju na to da je rak jajnika snažno povezan sa životnim stilom žena i profesionalnom izloženosti, zbog čega je važno smanjiti povezanu izloženost rizičnim činiocima. Žene koje su pušile u prošlosti imaju 6% veći rizik za maligni tumor jajnika nego žene koje nijesu nikad pušile (538). Konzumacija jedne čaše vina na dan u godini, u poređenju bez konzumacije povećava rizik za razvoj tumora jajnika za 57% (539). Žene s najvišim nivoom tjelesne aktivnosti imale su odnos šansi od 0.7 za rak jajnika u poređenju sa ženama s najnižim nivoom fizičke aktivnosti (540). Žene s prekomjernom težinom imale su 7% veći rizik od raka jajnika, a gojazne žene 28% (541). Prisutnost metaboličkog sindroma takođe je povezana s rakom jajnika (542,543). Bolesnici s šećernom bolesti su pod izrazito visokim rizikom od razvoja malignog tumora jajnika, a intervencije kao što je upotreba metformina dramatično smanjuje učestalost tumora jajnika (244,544).

U 2019, od svih činilaca rizika za smrt od malignog tumora jajnika na globalnom nivou, činilac rizika koji je doveo do najvećeg broja smrti bio je visok nivo glukoze u plazmi natašte s porastom pripisane stope smrtnosti od malignog tumora jajnika za 34.7% za period od trideset godina. Profesionalna izloženost azbestu bila je drugi vodeći uzrok smrti od raka jajnika na globalnom nivou. U periodu od 1990. do 2019. vrijednost stopa smrtnosti od malignog tumora grlića materice pripisanih izloženosti azbestu pokazala je trend pada iz godine u godinu, sa smanjenjem od 24.9%. Visok indeks tjelesne mase bio je treći vodeći uzrok smrti od raka jajnika u svijetu, dok je od 1990. do 2019. vrijednost stope smrtnosti, pripisane ovom faktoru, pokazala polagani trend rasta s povećanjem od 16.4% (256).

Veće starosno-standardizovane stope smrtnosti od malignog tumora jajnika povezane su s većim *HDI*, većom nacionalnom prevalencijom pušenja, gojaznošću, hipertenzijom, šećernom bolesti i poremećajem lipida (244, 544).

Nije poznat uzrok povećanja smrtnosti od malignog tumora jajnika u Crnoj Gori. Ovo istraživanje sugerise da malignom tumoru jajnika treba posvetiti više pažnje, a daljim istraživanjima utvrditi šta je uzrok nepovoljnog trenda. Crna Gora nema posebnu strategiju sprečavanja nastanka ili smanjenja smrtnosti od malignog tumora jajnika. Globalna istraživanja

sugerišu usmjerenje k primarnoj prevenciji i važnost raspodjele nacionalnih zdravstvenih resursa i ciljanih strategija prevencije i liječenja (256).

Maligni tumor prostate

Uzimajući u obzir rezultate regresionih analiza za podatke o smrtnosti od malignog tumora prostate za period 1990–2018, smrtnost od malignog tumora prostate u Crnoj Gori raste i po stopama smrtnosti i po broju slučajeva. Za period od 1990–2018. stope rastu u prosjeku za 2.4% godišnje, što je u suprotnosti s nalazima na globalnom nivou gdje se stopa smrtnosti od malignog tumora prostate, za sličan period posmatranja, smanjivala u prosjeku za -0.7%.

Trend umiranja od malignog tumora prostate varira po regionima i zemljama. Za 119 zemalja nađeno je da stope umiranja od ovog tumora rastu, s najvećim prosječnim godišnjim porastom zabilježenim u Gruziji i Kabo Verdeu od +2.5, a u 57 zemalja bilježi se smanjenje, a najveće je zabilježeno u Kanadi i iznosi u prosjeku godišnje -2.3% (267).

Starosno-standardizovane stope smrtnosti od raka prostate rastu u zemljama Azije, srednje i istočne Evrope (278), a opadaju u zemljama s vrlo visokim *HDI*-jem, uključujući osim Kanade, i Austriju, Francusku, Island, Luksemburg, Novi Zeland, Švedsku, Švajcarsku i SAD (266).

U Crnoj Gori maligni tumor prostate je drugi vodeći uzrok smrtnosti kod muškaraca, a prema podacima *GLOBOCANA 2020* ovaj tumor je vodeći uzrok smrti kod muškaraca u 48 zemalja (43). Prosječna dobno-standardizovana stopa smrtnosti u Crnoj Gori za izučavani period bila je 8.3/100,000. Stopa smrtnosti od malignog tumora prostate od 8.6/100,000, zabilježena u Crnoj Gori u posljednjoj godini posmatranja (2018), niža je od stopa smrtnosti zemalja regiona, zabilježenih za istu godinu (545–547). Na primjer, u Srbiji u periodu 1991.–2010. prosječna godišnja standardizovana stopa smrtnosti bila je 9.9/100,000 (547).

Prema podacima za 2020. godinu, stope smrtnosti od malignog tumora prostate u svijetu variraju više od 77 puta među 174 zemlje, od najniže od 0.5/100,000 muškaraca zabilježene u Butanu iz južne središnje Azije do najviše od 41.7/100,000 muškaraca zabilježene u Zimbabveu iz istočne Afrike. Među kontinentima najveće stope bilježe se u Africi, a slijede je Latinska Amerika i Karibi, Evropa, Okeanija, Sjeverna Amerika i Azija (266).

Od zemalja u regionu Hrvatska pokazuje stalan rast smrtnosti od 1960-ih, sa stabilizacijom trenda u posljednjem periodu (545). U periodu od 1960. do 2010. smrtnost od raka prostate u Hrvatskoj je rasla sa statistički značajnom godišnjom postotnom promjenom od +1.2% s joinpointom u 2010. godini, padom stopa smrtnosti za period 2010–2014. koji statistički nije

bio značajan (*APC* -1.2%) (546). U Srbiji se kontinuirano od 1991. do 2010. bilježi značajno povećan trend mortaliteta od raka prostate s prosječnom godišnjom procentualnom promjenom u standardizovanim stopama nešto nižom nego u Crnoj Gori (*AAPC* 2.2%) (547).

Rak prostate pretežno je bolest starijih muškaraca (43,200,268), što potvrđuje i ovo istraživanje. U Crnoj Gori oko 85% smrti se desi kod starijih od 65 godina starosti. Na primjer, u Srbiji 73% smrtnih slučajeva bilo je kod pacijenata u dobi od 70 godina i starijih (547). U Crnoj Gori smrtnost raste u svim dobnim grupama starijim od 55 s najvećim porastom zabilježenim u dobnoj grupi 65–74 u broju slučajeva, a za stope najveći porast je zabilježen u dobnoj grupi 75–84, što korespondira s nalazima u susjednim zemljama (546,547) i u svijetu (288, 548).

Globalne studije sugerišu da velika heterogenost incidencije i mortaliteta unutar regija i nacija ukazuje na razlike u politikama skrininga, pristupu zdravstvenoj zaštiti, socioekonomskim činiocima i načinu života (267). Uloga PSA skrininga u smanjenju smrtnosti od ovog tumora je najviše razmatrana. PSA prvobitno je uveden u Kanadi 1986. godine za dijagnozu i praćenje, a kasnije kao metod skrininga (288). Nakon uvođenja mnoge zemlje su ga preporučile kao metod za rano otkrivanje malignog tumora prostate (284). PSA skrining, gdje god je primijenjen, doveo je do vještačkog povećanja incidencije, a u većini zemalja, s čestom upotrebom PSA testiranja, takođe je primijećeno smanjenje smrtnosti od raka prostate koje se često javljalo ubrzo nakon porasta incidencije (288). Na primjer, uvođenje PSA skrininga u Hrvatskoj praćeno je porastom učestalosti malignog tumora za 8.5% u desetogodišnjem razdoblju (1998–2007) poslije uvođenja skrininga (549).

Kontradiktorni rezultati o dobrobiti skrininga (282,293,294,550–553), kao i opasnost zbog pretjeranog otkrivanja i zbog pretjeranog liječenja bolesti (288, 295), koji nadmašuju korist u pogledu smrtnosti (295), uslovile su čestu promjenu preporuka za njegovu primjenu (554–563).

Na primjer, u Sjedinjenim Američkim Državama Radna grupa za preventivne usluge SAD-a preporučila je 2008. godine da se ne sprovodi skrining PSA za muškarce u dobi od 75 godina i više (554), a 2012. za sve dobne grupe (555). Preporuka iz 2017. sugerise individualno donošenje odluka o skriningu za rak prostate nakon razgovora s kliničarem za muškarce između 55–69 godina (558). Zatim je 2018. ista radna grupa preporučila da muškarci u dobi od 55 do 69 godina o potencijalnim dobrobitima i štetnostima skrininga raspravljaju sa svojim kliničarem (564). Posljednje preporuke sugerišu strategiju MRI-prvenstveno zasnovanu na starosti i riziku koja ne samo da bi rezultirala manjim brojem smrtnih slučajeva od raka

prostate, biopsija i pretjeranih dijagnoza, već bi bila i isplativa (565). Kliničke smjernice koje su objavile javnozdravstvene organizacije u razvijenim zemljama i regijama (Američko urološko udruženje, Kanadska radna grupa za preventivnu zdravstvenu zaštitu, Japansko urološko udruženje i Evropsko urološko udruženje) pružile su tačnije preporuke za skrining raka prostate koje sugerišu da muškarci prosječnog rizika, preko određenih godina starosti, s dugim životnim vijekom odlučuju o PSA testiranju (284). Skorašnje studije izvještavaju da, subjekti koji su bili na bilo kojem PSA testiranju tokom prethodnih 19 godina su imali 40% smanjenje smrtnosti od malignog tumora prostate u poređenju s muškarcima koji nijesu ranije pregledani (566).

Razlog povećanja smrtnosti u Crnoj Gori nije jasan. S obzirom da još uvijek ne postoji zvaničan skrining tumora prostate u Evropi (PRAISE studija je u toku sprovođenja), u Crnoj Gori se kliničari rukovode preporukama Evropskog udruženja urologa u cilju ranog otkrivanja klinički značajnog malignog tumora prostate kod pacijenata s povećanim rizikom (303). To obuhvata pregled urologa kod osoba starijih od 50 godina (ili 45 ukoliko postoji pozitivna porodična anamneza) uz nalaz PSA i PSA odnos i digitorektalni pregled. Ukoliko je PSA povišen, nakon 4–6 nedjelja nalaz se ponavlja, a potom, po potrebi indikuje mpMRI prostate i zatim ciljana i sistemska biopsija. Za sada u Crnoj Gori ne postoji posebna strategija za unaprijeđenje zdravlja muškaraca, osim NVO organizacije Muško zdravlje. U planu je razvoj Prostata centra u Crnoj Gori, ali je sprovođenje tog projekta još uvijek u početnoj fazi razvoja.

Povećanje smrtnosti od malignog tumora prostate u zemljama Azije, te srednje i istočne Evrope djelomično se objašnjava povećanim unosom energije, životinjske masti i crvenog mesa (278). Naučnici sugerišu da preporuke protiv skrininga mogu biti razlog povećanja smrtnosti u Kanadi i SAD-u posljednjih godina (266, 567). Značajnu uloga u smanjenju smrtnosti se pripisuje i promjenama u načinu dijagnostikovanja i liječenja (288, 292, 291).

U Crnoj Gori je u dijagnostiku uveden mpMRI prostate kao obavezna dijagnostička metoda prije odluke o eventualnoj biopsiji prostate. Što se terapijskog pristupa tiče, uvedeno je aktivno praćenje (*eng. active surveillance*) kod pacijenata s niskogradusnim tumorima (GS 6, manje od 20% pozitivnih uzoraka tkiva), koji se aktivno prate prema preporukama EAU i uz obavezni mpMRI prostate. Što se tiče hirurškog tretmana i liječenja metastatske bolesti, za sada nema noviteta u liječenju.

Istraživanja trenda prema geografskim regijama sugerišu da je najveća smrtnost u manje razvijenim regijama povezana s ograničenim pristupom dijagnozi i liječenju, kao i s nižim

kvalitetom zdravstvenih usluga i informacija (28, 568–570). Pušenje se navodi kao jedan od najvažnijih činitelja za razvoj ovog tumora, a navika pušenja u vrijeme postavljanja dijagnoze i liječenja bolesti pokazala je u meta-analizi negativan uticaj na prognozu bolesnika, što je povezano s nižom stopom preživljavanja (571). Generalno su potrebna dalja istraživanja kako bi se analizirao apsolutni učinak činitelja rizika, PSA skrininga i liječenja (266). Sugerije se da u nadzoru nad ovim tumorom pažnju treba obratiti na najugroženije kategorije (303). Analize trenda umiranja od malignog tumora prostate sugeriraju se kao referenca kreatorima politika i drugim donosiocima odluka za razvoj efikasnijih strategija prevencije i liječenja ovog tumora (267)

Istraživanje za Crnu Goru sugerije da bi stariji muškarci trebali biti u fokusu preventivnih aktivnosti za maligni tumor prostate. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se mogao utvrditi uticaj prepoznatih faktora rizika na smrtnost od malignog tumora prostate u Crnoj Gori. Nedostatak podataka o PSA testiranju u Crnoj Gori uskraćuje nas za komentarisanje uticaja na smrtnost. Ovaj tumor je drugi uzrok smrtnosti od tumora kod muškaraca u Crnoj Gori. Trend porasta smrtnosti od raka prostate u Crnoj Gori ukazuje na potrebu za efikasnijim mjerama prevencije, skrininga i ranog dijagnostikovanja, kao i lečenja raka prostate. Ova studija sugerije da bi malignom tumoru prostate trebalo posvetiti više pažnje u budućnosti uz kreiranje strategija koje bi pratile efekat sprovedenih preventivnih aktivnosti na smrtnost, posebno izraženu kod starijih muškaraca.

Maligni tumor mokraćne bešike

Rezultati ove studije ukazuju da u Crnoj Gori raste broj slučajeva smrti od malignog tumora mokraćne bešike u prosjeku za oko 4.0% godišnje (4.2% za muškarce, 3.7% za žene), kao i stope smrtnosti, u prosjeku za oko 1.9% (2.2% za muškarce, za žene stope rastu bez statističke značajnosti) što u potpunosti ne korespondira s globalnom tendencijom gdje se smrt, standardizovana prema dobi, značajno smanjila (6,572), za 15.7% za sličan period istraživanja (1990–2019), a broj smrtnih slučajeva uzrokovanih ovim tumorom se povećao od 1990. do 2019. s 122,000 na 229,000 smrtnih slučajeva.

Registrovane su značajne varijacije u opterećenju malignim tumorom mokraćne bešike između zemalja u periodu od 1990. do 2019. Zapadna Evropa i istočna Azija zajedno su činile gotovo polovinu svih smrti od malignog tumora mokraćne bešike. Dobno-standardizovane stope smrtnosti od malignog tumora mokraćne bešike na 100,000 u 2019. godini bile su najviše u srednjoj Evropi (5.3/100,000), zapadnoj Evropi (4.8/100,000) te sjevernoj Africi i Bliskom

istoku (4.1/100,000), dok su središnja Latinska Amerika (1.5/100,000), andska Latinska Amerika (1.6/100,000) i jugoistočna Azija (1.8/100,000) imale najniže dobno-standardizovane stope smrtnosti (6).

U Crnoj Gori zabilježena prosječna dobno-standardizovana stopa od 2.4/100,000 je oko 4 puta manja od najvećih stopa u svijetu zabilježenih u 2019. godini u Libanonu (10.4/100,000), Maliju (10.1/100,000) i Monaku (9.4/100,000), a preko dva puta veća od najnižih stopa zabilježenih na Palau (1.0/100,000), u Albaniji (1.1/100,000) i El Salvadoru (1.1/100,000) (6).

Iako je primijećen globalni trend smanjenja stope smrtnosti od malignog tumora bešike, određeni regioni i zemlje su doživjeli porast (6). Na primjer, starosno-standardizovane stope mortaliteta su značajno porasle u centralnoj Aziji (17.9%) s najvećim nacionalnim porastom u Kabo Verdeu (190.3%), sjevernim Marijanskim ostrvima (81.8%) i Uzbekistanu (64.7%). Nasuprot tome, najznačajniji pad zabilježen je u Singapuru (-44.9%), Tajlandu (-42.1%) i Sijera Leoneu (-42.1%) (6). Kina izvještava pad stope mortaliteta i za muškarce (-1.1%) i za žene (-2.5%) u svim starosnim grupama u posljednjih nekoliko decenija (573). U Litvaniji, npr. stope mortaliteta od raka mokraćne bešike takođe su porasle s 3.9/100,000 u 1990. na 4.4/100,000 u 2017, s prosječnim povećanjem od 0.5% godišnje (574).

U Crnoj Gori stope su 2.9 puta veće kod muškaraca. U 2019. godini, globalne stope smrtnosti, standardizovane po starosti su bile veće među muškarcima nego ženama u svim starosnim grupama (6). Mortalitet u Crnoj Gori raste s godinama, u skladu s globalnim (6) i analizama specifičnim za državu (573,574).

Najveći udio umrlih u Crnoj Gori je u starosnim grupama 65–74 (35.4%), 75–84 (33.3%) i 55–64 (17%), pri čemu su stope najveće u starosnoj grupi 85+, dok na globalnom nivou, broj umrlih je bio najveći u starosnoj grupi 80 do 84 godine i kod muškaraca i kod žena, a stope u grupi 95+ kod oba pola (6). Istraživanja pokazuju da kod mladih pacijenata (ispod 40 godina), maligni tumor bešike ima tendenciju da bude niskog stepena i stoga obično pokazuje spori obrazac rasta. Pored toga, primjećuje se da se veće stope mortaliteta kod starijih osoba mogu pripisati manje agresivnim pristupima liječenju i izbegavanju radikalnih terapija u ovoj populaciji (575,576).

Trend povećanja mortaliteta od raka mokraćne bešike u Crnoj Gori ne može se u potpunosti objasniti zbog nedostatka dostupnih podataka o faktorima rizika koji doprinose mortalitetu od ovog tumora.

Razlike u globalnim trendovima stope mortaliteta od malignog tumora mokraćne bešike se u velikoj meri pripisuju različitoj prevalenciji pušenja (6,577). Iako je Crna Gora donekle uspostavila sistem kontrole duvana (423), što je djelimično doprinijelo smanjenju mortaliteta od malignih tumora povezanih s pušenjem (427), mogući razlog nepovoljnog trenda mortaliteta mogao bi biti povećanje prevalencije pušenja u starijim starosnim grupama (45–54 i 55–64) (578). Na primjer, globalna istraživanja o faktorima rizika za ovaj tumor sugerišu najveći doprinos pušenja u starosnoj grupi od 55 do 59 godina s iznosom od 43.4% (6).

Priloženi rezultati su pokazali da je opterećenje mortalitetom od ovog tumora veće u muškoj populaciji, što može biti potencijalno povezano s većom prevalencijom pušenja među muškarcima u Crnoj Gori. Prevalencija trenutnog pušenja je 36.2% među odraslim muškarcima i 34.5% među ženama. Nešto više muškaraca nego žena su bivši pušači (17.5% prema 16.6%). Isto tako, nešto više žena nego muškaraca se suzdržavalo od pušenja tokom svog života (48.9% žena naspram 46.3% muškaraca) (578). Globalno u 2019. godini, 36.8% malignih tumora bešike pripisano je pušenju, više kod muškaraca nego kod žena (43.7% preko 15.2%) (6).

Šećerna bolest ili visok nivo glukoze u plazmi natašte su takođe povezani s povećanim rizikom od raka mokraćne bešike, a meta-analiza pokazuje 35% veći rizik (309). Nedavne procjene pokazuju da se povišena glukoza u plazmi natašte povećala za 37.7% globalno od 1990. do 2017. Otprilike 9.1% malignog tumora mokraćne bešike može se pripisati povišenoj glukozu u plazmi natašte (6).

Kao što je prethodno navedeno, prema procjenama Međunarodne federacija za dijabetes u Crnoj Gori 43.4% dijabetesa u oboljeloj populaciji bilo nedijagnostikovano, što je jednako 5.6% neotkrivenih slučajeva dijabetesa odraslih (421).

Potrebno je dalje istraživanje kako bi se utvrdio potencijalni uticaj ovih faktora na smrtnost od malignih tumora mokraćne bešike u Crnoj Gori. U zemljama koje bilježe porast mortaliteta, poput Litvanije (43,573), koja je u vrhu Evrope po smrtnosti od ovog tumora muškaraca, nepovoljan trend se pripisuje nedovoljnoj primjeni mjera prevencije tumora uopšte (574).

Crna Gora je nedavno pojačala svoj fokus na nadzoru tumora (96,97,213,214), ali i dalje nedostaje specifičnih politika ili strategija posvećenih rješavanju tumora mokraćne bešike. Uopšteno govoreći, došlo je do značajnog napretka u skriningu, dijagnozi (314) i liječenju (315) tumora mokraćne bešike, uz kontinuirane napore da se razviju nove metode za rano otkrivanje (580,581).

Jedan od ključnih izazova u sprovođenju adekvatnog skrininga raka mokraćne bešike je nedostatak dokaza nivoa 1 iz randomizovanih studija koji pokazuju jasnu korist u smislu stope preživljavanja ili smanjenja smrtnosti od malignog tumora mokraćne bešike (317). Štaviše, nijedna prospektivna studija ne pokazuje jasnu dijagnostičku korist urinarnih biomarkera u skriningu. Većina novodijagnostikovanih tumora bešike je niskog stepena i ne bi se mogla otkriti skriningom (317).

U Crnoj Gori, otkrivanje tumora mokraćne bešike se zasniva na slučajnim nalazima krvi u urinu (hematurija) u sedimentu urina ili makroskopskoj hematuriji. Dijagnostički protokol obuhvata ultrasonografiju urotakta, CT urografiju i cistoskopiju s urinarnom citologijom, koja je i zlatni standard u dijagnostici tumora mokraćne bešike (318). Uloga urinarnih biomarkera dobija na značaju zbog niske osjetljivosti urinarne citologije i želje da se dijagnostika tumora bešike pomjeri s invazivnih (cistoskopija) na neinvazivne metode (urinarni biomarkeri). Biomarkeri testirani u multicentričnim studijama i naširoko korišćeni u mnogim evropskim i svjetskim centrima uključuju UroVision™ (FISH), Nuclear Matrik Protein (NMP)22® i Receptor faktor rasta fibroblasta (FGFR)3/reverznu transkriptazu telomerase (TERT) (319). Pokazalo se da ovi biomarkeri određuju kod kojih pacijenata postoji povećana vjerovatnoća ponavljanja bolesti i moguće progresije (582–584).

Urinarni biomarkeri se trenutno ne koriste u Crnoj Gori, ali je u toku studija o prediktivnoj efikasnosti tkivnih biomarkera kod invazivnog malignog tumora mokraćne bešike, što bi moglo dovesti do ranijeg otkrivanja visokogradnih tumora i efikasnijeg liječenja, u krajnjem cilju smanjenja mortaliteta od ove bolesti.

Zemlje koje izvještavaju o smanjenju mortaliteta, kao što je Kina (573), pripisuju pad nacionalnim smjernicama za poboljšanje liječenja pacijenata s ovim malignim tumorom (585,586), što je kasnije dovelo do smanjenja mortaliteta tokom posljednjih decenija (573).

Stalni porast smrtnosti od raka mokraćne bešike u Crnoj Gori naglašava potrebu za detaljnim istraživanjem kako bi se otkrili faktori koji doprinose ovom zabrinjavajućem trendu. Postoji ključni zahtjev za razvoj i sprovođenje sveobuhvatnih strategija koje obuhvataju nadzor, kao i uspostavljanje nacionalnih smjernica usmjerenih na rano otkrivanje, praćenje i liječenje osoba s dijagnozom raka bešike. S obzirom na to da je najveći mortalitet od ovog malignog tumora primijećen kod starije populacije, ove strategije i smjernice treba posebno da se pozabave potrebama i izazovima u vezi s liječenjem raka bešike u ovoj starosnoj grupi. Ovaj ciljani

pristup je od suštinskog značaja za poboljšanje ishoda i potencijalno preokretanje trenutnog trenda rasta stope mortaliteta povezanih s rakom mokraćne bešike u Crnoj Gori.

Limitacije

Ova analiza je sprovedena na osnovu najboljih raspoloživih nacionalnih podataka o uzrocima smrti za Crnu Goru koji se na osnovu potvrda o smrti i uzroka smrti prikupljaju godišnje. I pored toga ova studija ima nekoliko manjkavosti.

Uvijek se postavlja pitanje kvaliteta podataka. Pouzdanost i tačnost epidemioloških podataka uveliko zavise od retrospektivnog prikupljanja podataka na osnovu potvrda o smrti. Netačnost u praksi sertifikacije smrti mogu nastati iz više razloga, kao što su greške u izboru glavnog uzroka smrti, preciznost medicinske dijagnoze, kodiranje uzroka smrti, itd. Dokazano je da postoji visoka dijagnostička sigurnost malignih tumora zabilježenog u potvrdi o smrti u poređenju s drugim nezaraznim i zaraznim uzrocima smrti (587).

Ograničenje naše studije je kvalitet evidencije umrlih, uključujući valjanost i pouzdanost podataka, posebno iz razloga što nemamo skoriju analizu kvaliteta podataka o smrtnosti u Crnoj Gori. Prema posljednjem istraživanju objavljenom 2005. (588) koje je uključilo 55 zemalja, a među njima, u to vrijeme zajedničku državu, Srbiju i Crnu Goru, SZO je ocijenila kvalitet službene statistike mortaliteta kao srednje kvalitetnu.

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

Dalje, postoji vjerovatnoća nedovoljnog prijavljivanja mortaliteta i posljednične nekopletnosti korišćenih podataka, što bi se moglo pripisati nerazvijenosti infrastrukture i mehanizama prijavljivanja tumora, što je inače karaktersitično za zemlje u razvoju (3, 134, 220). Potvrde o smrti u razvijenim zemljama predstavljaju vrlo pouzdan izvor informacija o smrtnosti (479).

Da bismo imali kvalitetne podatke veoma je bitno da se Potvrda o smrti pravilno popuni i da se pravilno unese dio koji se odnosi na neposredni uzrok smrti. Na to upozoravaju i SZO i EUROSTAT koji preporučuju primjenu izmjena i dopuna u svim zemljama koje koriste MKB 10 u cilju unaprijeđenja kvaliteta i harmonizacije podataka mortalitetne statistike. Potvrdu o smrti mnogi naučnici smatraju i kao alat za javnozdravstveni nadzor.

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

U Crnoj Gori nijesu rađene studije o uzrocima smrti za maligne tumore. Ne postoje objavljena istraživanja o vezi između poznatih faktora rizika za tumore i doprinosa smrtnosti od malignih tumora u Crnoj Gori. Podaci o faktorima rizika se ne prikupljaju u potvrdama o smrti tako da se ne može donijeti precizan zaključak o uzrocima promjena trenda umiranja od malignih tumora registrovanih regresionim tehnikama. Stoga su samo iznijete naučne hipoteze o uzročnosti rezultiranih trendova smrtnosti od malignih tumora, na osnovu dostupnih podataka i postojeće literature.

6 ZAKLJUČCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primijenjeni regresioni modeli se mogu efikasno koristiti za ocjenu trenda umiranja od malignih tumora u Crnoj Gori. Proučavanje trendova po pojedinim kategorijama, kao što su pol i starosne grupe, predstavlja veoma važan aspekt procjene opterećenja malignim tumorima, kao i formulisanja i sprovođenja preventivnih strategija i planiranja resursa. Rezultati naglašavaju važnost kontinuiranog istraživanja kako bi se identifikovali osnovni uzroci ovih trendova i razvile efikasne strategije za ublažavanje uticaja malignih tumora na narodno zdravlje.

7 PRIJEDLOZI MJERA

Nepovoljni trendovi mortaliteta od malignih tumora u Crnoj Gori ukazuju na izuzetno hitnu potrebu za sistematskim unaprijeđenjem mjera primarne i sekundarne prevencije, ranog otkrivanja, kao i liječenja, kao i na potrebu razvoja adekvatnih resursa i infrastrukture za kontrolu malignih tumora u Crnoj Gori.

Stalni porast smrtnosti od tumora u Crnoj Gori naglašava potrebu za daljim istraživanjima kako bi se otkrili faktori koji doprinose ovom zabrinjavajućem trendu.

U cilju preokretanja ovih trendova i poboljšanja prognoze za pacijenate s malignim tumorima najjednostavniji, direktniji i najefikasniji način je da se razumiju faktori rizika koji utiču na nastanak i razvoj tumora. Potrebno je uložiti dodatne napore da se razjasni etiologija i faktori rizika za nastanak malignih tumora u Crnoj Gori.

U nacionalnim programima prevencije treba snažnije ciljati one faktore rizika koji su već prepoznati kao podobni za razvoj tumora, a i smrtnost.

Ovakve analize su osnov za buduću javnozdravstvenu politiku koja treba da se fokusira na najugroženije starosne grupe, unaprijeđenje zdravstvene svijesti, te poboljšanje ranih metoda dijagnoze i kliničkog liječenja, za smanjenje mortaliteta od malignih tumora. Ciljani pristup je od suštinskog značaja za poboljšanje ishoda i potencijalno preokretanje trenutnog trenda rasta stope mortaliteta povezanih s rakom u Crnoj Gori.

Zapažanja opisana u ovom radu trebalo bi da podstaknu donosiocce odluka da povećaju svoje napore za poboljšanje situacije, posebno tamo gdje postoje dostupni alati za postizanje tih ciljeva.

8 LITERATURA

1. Ito Y, Ioka A, Tanaka M, Nakayama T, Tsukuma H. Trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan: Evaluation of cancer control activities. *Cancer Sc.* 2009;100: 2390.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2012;9(49):1374-1403.
3. Lin L, Li Z, Yan L, Liu Y, Yang H and Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990–2019. *Journal of hematology & oncology.* 2021; 14(1): 1-24.
4. Zhang T, Chen H, Zhang Y, Yin X, Man J, Yang X, Lu M. Global changing trends in incidence and mortality of gastric cancer by age and sex, 1990-2019: Findings from Global Burden of Disease Study. *Journal of Cancer.* 2021; 12(22): 6695-6705.
5. Huang J, Lok V, Ngai CH, Zhang L, Yuan J, Lao XQ, Ng K, Chong C, Zheng ZJ, Wong MCS. Worldwide Burden of Risk Factors for and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2021; 160: 744-754.
6. Safiri S, Kolahi A-A, Naghavi M, Global Burden of Disease Bladder Cancer Collaborators. Global, regional and national burden of bladder cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Global Health.* 2021; 6:e004128.
7. Deng Y, Wang M, Zhou L, Zheng Y, Li N, Tian T, Zhai Z, Yang S, Hao Q, Wu Y, Song D, Zhang D, Lyu J, Dai Z. Global burden of larynx cancer, 1990-2017: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(3): 2545–2583.
8. Zhu B, Wu X, Guo T, Guan N, Liu Y. Epidemiological Characteristics of Pancreatic Cancer in China From 1990 to 2019. *Cancer Control.* 2021; 28:1-10.
9. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014; 74:2913-2921.
10. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*, 2nd ed. New York. 1989.
11. Chapman & Hall. Srivastava MS. *Methods of Multivariate Statistics*. New York: Wiley. 2002.

12. Anderson TW. An Introduction to Multivariate Statistical Analysis, 3rd ed. New York: Wiley. 2003.
13. Krzanowski WJ. Multivariate multiple regression. In: Armitage P, Colton T, eds. Encyclopedia of Biostatistics, 2nd ed. 2005. vol. 5. Chichester, UK: Wiley, pp. 3552 – 3553.
14. Matthews DE. Linear regression, simple. In: Armitage P, Colton T, eds. Encyclopedia of Biostatistics, 2nd ed. 2005; vol. 4. Chichester, UK: Wiley, pp. 2812 – 2816.
15. Stigler, Stephen M. „Regression toward the mean, historically considered”. Statistical Methods in Medical Research. 1997. 6 (2): 103–114.
16. Bender R. Introduction to the use of regression models in epidemiology. Methods Mol Biol. 2009; 471:179-95.
17. Ely JW, Dawson JD, Lemke JH, Rosenberg J. An introduction to time-trend analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 1997 Apr;18(4):267-74.
18. Nepoznat autor. Introduction to Regression. Dostupno na chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/joseph/courses/EPIB-621/regression.pdf (datum pristupa 30.4.2024.).
19. Kecojević N. Metodi statističke analize za medicinare. Institut za zdravlje Crne Gore, Podgorica, 2003.
20. Giuseppe La Torre. Applied epidemiology and biostatistic. First ed. Toronto-Italija: SEEd; September 2010.
21. Ingram DD, Malec DJ, Makuc DM, Kruszon-Moran D, Gindi RM, Albert M, et al. National Center for Health Statistics Guidelines for Analysis of Trends. Health Stat 2. 2018; 1-71.
22. Xu J, Lin Y, Yang M and Zhang L. Statistics and pitfalls of trend analysis in cancer research: a review focused on statistical packages. Journal of Cancer. 2020; 11(10): 2957.
23. Trend in oesophageal cancer mortality in Serbia, 1991-2015 (a population-based study): an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis. JBUON 2019; 24(3): 1233-1239.
24. Amini M, Loocha AM, Zarean E and Pourhoseingholi AM. Global pattern of trends in incidence, mortality, and mortality-to-incidence ratio rates related to liver cancer, 1990–2019: a longitudinal analysis based on the global burden of disease study. BMC Public Health. 2022; 22:604.

25. Li Z, Fang Y, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, Lu M. Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study. *Neoplasia*. 2022; 24: 12–21.
26. Yi M, Li T, Niu M, Luo S, Chu Q and Wu K. Epidemiological trends of women's cancers from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels: a population-based study. *Biomark Res*. 2021; 9: 55.
27. Yang M, Du J, Lu H, Xiang F, Mei H, Xiao H. Global trends and age-specific incidence and mortality of cervical cancer from 1990 to 2019: an international comparative study based on the Global Burden of Disease. *BMJ Open*. 2022; 12(7):e055470.
28. Iser DA, Cobalchini GR, Oliveira MM, Teixeira R, Malta DC, Naghavi M, Iser BPM. Prostate cancer mortality in Brazil 1990-2019: geographical distribution and trends. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022; 55(suppl 1):e0277.
29. Jiang Z, Qiu Z, Hatcher J and the Cancer Projection Analytical Network Working Team. Joinpoint Trend Analysis of Cancer Incidence and Mortality using Alberta Data. *Cancer Surveillance, Surveillance and Health Status Assessment, Alberta Health Services*. 2010. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:12699855>
30. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. New York, NY: Van Nostrand Reinhold. 1982; 32-34.
31. Gledović Z, Janković S, Jarebinski M, Marković-Denić Lj, Pekmezović T, Vlajinac H. *Epidemiologija*. Medicinski fakultet, Beograd, 2009.
32. Janošević S, Dotlić R, Erić-Marinković J. *Medicinska statistika*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Beograd, 2014.
33. Tenjović L. *Statistika u psihologiji: priručnik*. Beograd: Centar za primijenjenu psihologiju društva psihologa Srbije, 2000.
34. Žižić M, Lovrić M, Pavličić D. *Metodi statističke analize (trinaesto promijenjeno izdanje)*. Beograd: Ekonomski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2003.
35. Lerman PM, Fitting segmented regression models by grid search. *Appl Stat*. 1980; 77–84.
36. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with application to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19 (3): 335-351.

37. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program, Version 5.0.2-May, 2023. (Dostupno na: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>. (Datum pristupa 30.04.2024).
38. Bojović S. Poasonova regresija i primene. Master rad iz primijenjene matematike. Novi Sad; Jun 2014.
39. Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, i dr. Statistika za istraživače: u oblasti medicinski nauka. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2000.
40. Orme GJ, Combs-Orme T. Multiple regression with Discrete Dependent Variables. Oxford University press, 2009.
41. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021.
42. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2020; 159:335-349.e15
43. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3): 209-249.
44. Huang J, Koulaouzidis A, Marlicz W, Lok V, Chu C, Ngai CH et al. Global Burden, Risk Factors, and Trends of Oesophageal Cancer: An Analysis of Cancer registries from 48 Countries. *Cancers*. 2021; 13: 141.
45. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400–412.
46. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018; 154: 360–373.
47. Xie SH, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2018; 36: 3–8.
48. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of oesophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(6):1010-1021.
49. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. Sex differences in the proportion of oesophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol*. 2013; 37: 579–584.

50. Yu C, Tang H, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, et al. Hot tea consumption and its interactions with alcohol and tobacco use on the risk for oesophageal cancer: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 168: 489–97.
51. Somdyala NI, Parkin DM, Sithole N, Bradshaw D. Trends in cancer incidence in rural Eastern Cape Province; South Africa, 1998–2012; *Int J Cancer.* 2015; 136: E470-474.
52. Fan J, Liu Z, Mao X, Tong X, Zhang T, Suo C, et al. Global trends in the incidence and mortality of oesophageal cancer from 1990 to 2017. *Cancer Med.* 2020; 9: 6875–6887.
53. Eslick GD. Epidemiology of oesophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009; 38(1):17-25.
54. Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Oesophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018; 154: 390–405.
55. Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(8): 2043-2053.
56. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and management of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2016; 151(5): 822-835.
57. Shiota S, Singh S, Anshasi A, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's esophagus in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13:1907–1918.
58. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, di Pietro M, Pech O, Spaander MCW, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2023; 55.
59. Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The effect of proton pump inhibitors on Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44: 415-424.
60. Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanas AA. Oesophageal cancer: risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 7933–7943.
61. Lopes AB, Fagundes RB. Oesophageal squamous cell carcinoma—precursor lesions and early diagnosis. *World J Gastrointest Endosc.* 2012; 4: 9–16.
62. Hamel C, Ahmadzai N, Beck A, Thuku M, Skidmore B, Pussegoda K, et al. Screening for oesophageal adenocarcinoma and precancerous conditions (dysplasia and Barrett's

esophagus) in patients with chronic gastroesophageal reflux disease with or without other risk factors: two systematic reviews and one overview of reviews to inform a guideline of the Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC). 2020; 9.

63. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1553–1568.

64. Leja M, Park JY, Murillo R, Liepniece-Karele I, Isajevs S, Kikuste I, et al. Multicentric randomised study of *Helicobacter pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study. *BMJ Open.* 2017; 7: e016999.

65. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 42-54.

66. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004; 9: 1–6.

67. Pavlidou E, Papadopoulou SK, Tolia M, Mentzelou M, Tsoukalas N, Alexatou O, et al. Association of Mediterranean Diet Adherence with Disease Progression Characteristics, Lifestyle Factors and Overall Survival in Gastric Cancer Patients. *Med Sci (Basel).* 2023;11(4):74.

68. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67: 253–256.

69. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu Q, Sun J. Association between Habitual Dietary Salt Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 808120.

70. Authors not listed. Infection with *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994; 61: 177-240.

71. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 2015;136: 487-490.

72. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38: 55–66.
73. Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric Cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10: e0142080.
74. Lonnberg S, Sekerija M, Malila N, Sarkeala T, Leja M, Májek O, et al. Cancer screening: policy recommendations on governance, organization and evaluation of cancer screening. *European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer control*. Belgium: National Institute of Public Health, Slovenia, Scientific Institute of Public Health, Belgium, 2017: 39–76.
75. EUROHELICAN - Accelerating gastric cancer reduction in Europe through *Helicobacter pylori* eradication. <https://www.kpmi.lu.lv/en-gb/eurohelican> (Datum pristupa 30.04.2024).
76. GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 627–647.
77. International Agency for Research on Cancer, WHO. Global cancer observatory. <https://gco.iarc.fr> (Datum pristupa 30.04.2024)..
78. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 919–932.
79. Graff RE, Möller S, Passarelli MN, Witte JS, Skytthe A, Christensen K, et al. Familial risk and heritability of colorectal cancer in the nordic twin study of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1256–1264.
80. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138: 2044–2058.
81. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008; 25: 2097–2116.

82. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response metaanalysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011; 22(9): 1958–72.
83. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(6): 1207–1222.
84. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med.* 2014; 12: 168.
85. Frampton M, Houlston RS. Modeling the prevention of colorectal cancer from the combined impact of host and behavioral risk factors. *Genet Med.* 2017; 19: 314–321.
86. Wang X, O’Connell K, Jeon J, Song M, Hunter D, Hoffmeister M, et al. Combined effect of modifiable and non-modifiable risk factors for colorectal cancer risk in a pooled analysis of 11 population-based studies. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019; 6: e000339.
87. Bhat SK, East JE. Colorectal cancer: prevention and early diagnosis. *Medicine.* 2015; 43: 295–298.
88. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut.* 2015; 64: 784–790.
89. Levin TR, Corley DA, Jensen CD, Schottinger JE, Quinn VP, Zauber AG, et al. Effects of organized colorectal cancer screening on cancer incidence and mortality in a large community-based population. *Gastroenterology.* 2018; 155: 1383–1391.
90. Elmunzer BJ, Singal AG, Sussman JB, Deshpande AR, Sussman DA, Conte ML, et al. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015; 81: 700-709 e3.
91. Gini A, Jansen EE, Zielonke N, Meester RG, Senore C, Anttila A, Segnan N, Mlakar DN, De Koning HJ, Lansdorp-Vogelaar I, Priaulx J. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: a systematic review. *European Journal of Cancer.* 2020; 127: 224-235.
92. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019; 394: 1467–1480.

93. Council of the European Union. Council recommendation of 2 december 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Off J Eur Union. 2003; L 327:34e8.
94. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working G, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy. 2013; 45: 51e9.
95. Nieburg HE. Cancer prevention & control strategy resolution adopted by the 58th World Health Assembly, Geneva, May 25, 2005. Cancer Detect Prev. 2005;29(5):403-4.
96. Vlada Crne Gore, Ministarstvo zdravlja, rada i socijalnog staranja. Strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti. 2008. Dostupno na: <https://www.gov.me/dokumenta/8f83c1e0-1171-444f-8a77-9dd3d6c5632b> (Datum pristupa 30.04.2024).
97. Ministarstvo zdravlja Crne Gore. Nacionalni program za kontrolu raka, 2011. (Dostupno na <http://www.iccp-portal.org/plans/national-program-cancer-control-nacionalni-program-za-kontrolu-raka>.) (Datum pristupa 30.04.2024).
98. Ministarstvo zdravlja Crne Gore. Nacionalni program screeninga-raka-debelog-crijeva, 2011. (Dostupno na <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/web.repository/ijzcg-media/files/1574244416-nacionalni-program-screeninga-raka-debelog-crijeva.pdf>) (Datum pristupa 30.04.2024).
99. <https://www.ijzcg.me/me/odjeljenje-za-screeninge> (Datum pristupa 30.04.2024).
100. Chen JG, Zhu J, Zhang YH, Chen YS, Lu JH, Zhu YR, et al. Liver cancer mortality over six decades in an epidemic area: what we have learned. Peer J. 2021;9:e10600.
101. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006;45(4):529-538
102. Thomas London W, Petrick JL, McGlynnKA. Liver cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, SchottenfeldD, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th ed. Oxford University Press. 2018; 635-660.
103. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. Annu Rev Med. 2016; 67:103-117.

104. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology*. 2007;46(2):430-435.
105. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e609-e616.
106. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105 Suppl 2: 77-81
107. Ilić M, Radoman K, Konević S, Ilić I. Liver Cancer Mortality and Food Consumption in Serbia, 1991–2010: An Ecological Study. *Cent Eur J Public Health*. 2016; 24 (2): 103–108.
108. World Health Organization. Hepatitis B 3rd dose (HepB3) immunization coverage. who.int/gho/immunization/hepatitis/en/ (Datum pristupa 30.04.2024).
109. Institute for Public Health Montenegro. Center for Control and Prevention of Infectious Diseases. Calendar of immunization 2017. Dostupno na: http://domzdravljahn.me/wp-content/uploads/2017/04/kalendar-imunizacija_2017.pdf (Datum pristupa 30.04.2024).
110. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22:833-838.
111. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67: 370-398.
112. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
113. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> (Datum pristupa 30.04.2024).
114. World Health Organization. Combating Hepatitis B and C to Reach Elimination by 2030. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO-HIV-2016.04-eng.pdf?ua=1> (Datum pristupa 30.04.2024).
115. World Health Organization. Hepatitis B and C testing guidelines, February 2017. [h3p://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1) (Datum pristupa 30.04.2024.)

116. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, Dillon JF, El-Sayed MH, Elsharkawy AM, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis.* 2018;38(3):181-192.
117. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(43):4846-4861.
118. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
119. Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(12):934-947.
120. Wong MCS, Jiang JY, Liang M, Fang Y, Yeung MS, Sung JJY. Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. *Sci Rep.* 2017;7(1):3165.
121. Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control.* 2010;21(7):1047-1059.
122. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med.* 2010;170(9):791-802.
123. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, Wu C, Kraft P, Ogino S, et al. Hyperglycemia, insulin resistance, impaired pancreatic β -cell function, and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1027-1035.
124. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186-198.
125. Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30(4):279-298.

126. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett.* 2016;381(1):269-277.
127. Wang Z, White DL, Hoogeveen R, Chen L, Whitsel EA, Richardson PA, Virani SS, Garcia JM, El-Serag HB, Jiao L. Anti-Hypertensive Medication Use, Soluble Receptor for Glycation End Products and Risk of Pancreatic Cancer in the Women's Health Initiative Study. *J Clin Med.* 2018;7(8):197.
128. Chen WC, Boursi B, Mamtani R, Yang YX. Total Serum Cholesterol and Pancreatic Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(2):363-369.
129. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg.* 2013;257(1):17-26.
130. Kaur S, Baine MJ, Jain M, Sasson AR, Batra SK. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med.* 2012; 6(5):597-612.
131. Luo W, Tao J, Zheng L, Zhang T. Current epidemiology of pancreatic cancer: Challenges and opportunities. *Chin J Cancer Res.* 2020;32(6):705-719.
132. John Hopkins Medicine. Health. Online article. Pancreatic cancer sceening. Dostupno na: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/pancreatic-cancer/pancreatic-cancer-screening> (Datum pristupa 30.04.2024).
133. Government of Montenegro. National Cancer Control Program with Action Plan 2011-2015. Dostupno na: <https://www.gov.me/dokumenta/ae7dd230-22e0-48ef-8095-16cf176f9b9b> (Datum pristupa 30.04.2024).
134. Huang A, Wu XL, Song J, Wang YT, Yao Y, Liu Z, Wang H. Global trend and risk factors of the disease burden for pharynx and larynx cancers between 1990 and 2019: a systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health.* 2022; 28;22(1):2192.
135. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med.* Oxford, UK. 2002;252(3):20624. 7.
136. Chimenos-Küstner E, Marques-Soares MS, Schemel-Suárez M. Aetiopathology and prevention of oropharyngeal cancer. *Semergen.* 2019; 45:497–503.
137. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: A statement of the American society of clinical oncology. *The Lancet.* 2018; 36(1):83-93.

138. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2002;13:957-964.
139. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck Cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2009;18(2):541–550.
140. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shagina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Rudna R and Brennan R. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *AmJ Epidemiol* 2007; 165:814-820.
141. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99:777–789.
142. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol*. 2019; 30:744–756.
143. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, Bosch FX, de Sanjosé S, Trottier H. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014; 15:1319–1331.
144. Maso M, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Zucchetto A, Libra M, Negri E, Levi F, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Polesel J. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol*. 2013; 24:3107–3112.
145. Bidoli E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Rarpinel M, Talamini R, Negri E, Maso LD, Franceschi S. Micronutrients and laryngeal cancer risk in Italy and Switzerland: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003; 14: 477-784.
146. Oreggia F, De Stefani E, Boffetta R Brennan R Deneo- Pellegrini H, Ronco AL. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol*. 2001; 37:141-145.

147. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, Franceschi S. Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer*. 2002;100:355-360.
148. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Fryzek J, McLaughlin JK, Garavello W, Franceschi S. Energy, macronutrients and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol*. 2003; 14:907-912.
149. Wight R, Paleri V, Arullendran R. Current theories for the development of nonsmoking and nondrinking laryngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11:73-7.
150. Berrino F, Richiardi L, Boffetta R, Esteve J, Belletti I, Raymond L, Troschel L, Risani R, Zubiri L, Ascunce N, Guberan E, Tuyns A, Terracini B, Merletti F. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes Control*. 2003;14:213-223.
151. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. *J Occup Environ Med*. 2003; 45:100-106.
152. Dietz A, Ramroth H, Urban X, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2004;108:907-911.
153. Ramroth H, Ahrens W, Dietz A, Becher H. Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population-based case-control study from Germany. *Am J Ind Med*. 2011; 54:510–514.
154. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med*. 2012; 54:71–84.
155. Zvrko E, Gledovic Z, Ljaljević A. Risk factors for laryngeal cancer in Montenegro. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2008; 59:11 -18.
156. Warsaw Declaration for a Tobacco-free Europe. WHO European Ministerial Conference for a Tobacco-free Europe (Warsaw, 18–19 February 2002). Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2002 (document EUR/01/5020906/6).
157. WHO Framework Convention on Tobacco Control (website). Geneva: Convention Secretariat and World Health Organization; 2003 (<http://www.who.int/fctc/en/>).

158. World Health Organization. European strategy for tobacco control. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2002. Dostupno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/68101/E77976.pdf. (Datum pristupa 30.04.2024).
159. Tobacco Free Initiative MPOWER. Geneva: World Health Organization. 2016. Dostupno na: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/>. (Datum pristupa 30.04.2024).
160. Nacionalna komisija za kontrolu pušenja. Nacionalna strategija za kontrolu pušenja duvana. Podgorica, jun 2005; dostupno na www.mzdravlja.gov.me. (Datum pristupa 30.04.2024).
161. Government of Montenegro, Ministry of Health. Law on limiting use of tobacco products in the Republic of Montenegro. Official Gazette of Montenegro, No. 52/2004, 32/2011, 47/2011, 28/2012, 3/2016. [Cited 2023 Sep 29]. Dostupno na: <http://www.mzdravlja.gov.me/en/library/laws> (Datum pristupa 30.04.2024).
162. Government of Montenegro, Ministry of Health. Law on tobacco. Official Gazette of Montenegro, No. 48/08, August 11, 2008. Dostupno na: https://www.wto.org/english/thewto_e/acc_e/cgr_e/WTACCCGR30A2_LEG_1.pdf. (Datum pristupa 30.04.2024).
163. Ljaljevic A, Zvrko E, Crnogorac N. Odvikavanje od pušenja – priručnik za rad u savjetovalištu. Institut za javno zdravlje. Podgorica, 2005. Dostupno na www.ijzcg.me (Datum pristupa 30.04.2024).
164. World Health Organization. Health impact of tobacco control policies in line with the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) TOBACCO CONTROL FACT SHEET, Montenegro, 2016, Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics/south-eastern-european-countries-health-impact-of-tobacco-control-policies/fact-sheet-tobacco-control-montenegro>.
165. WHO. Montenegro making progress in tobacco control. WHO Regional Office for Europe. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/countries/montenegro/news/news/2011/07/montenegromaking-progress-in-tobacco-control>. (Datum pristupa 30.04.2024).
166. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*. 2016;4(8):150.

167. Wild C, Weiderpass E, Stewart B. World cancer report 2020. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 199–512. Dostupno na: <http://monographs.iarc.fr/>. (Datum pristupa 30.04.2024).
168. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008; 3:819-831.
169. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer: Risk Factors. Dostupno na: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm (Datum pristupa 30.04.2024).
170. M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer*. 2005;116:963-971.
171. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:69-90.
172. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011; 32(4), 605-644.
173. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies. World Health Organization, 2017.
174. Munshi V, McMahon P. Importance of Smoking Cessation in a Lung Cancer Screening Program. *Curr Surg Rep*. 2013;1(4).
175. Pedersen JH. Lung cancer screening: national consensus is an important step toward implementation. *Adv Respir Med*. 2018;86(1):1-2.
176. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin cancer. Primary care: Clinics in office practice. 2015; 42: 645–659.
177. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
178. ECIS-European Cancer Information System. Measuring cancer burden and its time trends across Europe. Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>. (Datum pristupa 30.04.2024).
179. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018; 103:356–387.
180. <https://www.ijzcg.me/me/izvjestaji/umrli-prema-uzroku-smrti-po-grupama-oboljenja-polu-i-starosti-u-crnoj-gori-2010-2019>

181. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, Fitzmaurice C. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol*. 2017; 177: 134–140.
182. Murray CJ, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Borzouei S. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396:1223–1249.
183. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020; 396:1160–1203.
184. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and risk factors of melanoma. *Surg Clin N Am*. 2020; 100:1–12.
185. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene*. 2003; 22: 3042-3052.
186. Seite S, Del Marmol V, Moyal D, Friedman AJ. Public primary and secondary skin cancer prevention, perceptions and knowledge: An international cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 815–820.
187. Lazovich D, Choi K, Vogel RI. Time to get serious about skin cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21:1893–1901.
188. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76:129–139.
189. Van der Leest RJ, Zoutendijk J, Nijsten T, Mooi WJ, van der Rhee JI, de Vries E, Hollestein LM. Increasing time trends of thin melanomas in The Netherlands: What are the explanations of recent accelerations? *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2833- 2841.
190. Armstrong A, Powell C, Powell R, Hallam N, Taylor J, Bird J, Sarran C, Oliver D. Are we seeing the effects of public awareness campaigns? A 10-year analysis of Breslow thickness at presentation of malignant melanoma in the South West of England. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014; 67: 324- 330.

191. Forsea AM, Del Marmol V, Geller AC. Priorities and challenges for skin cancer prevention in Europe: an expert survey. *Melanoma Res.* 2013; 23: 298-306.
192. Forsea AM; Euromelanoma Working Group, del Marmol V. Impact, challenges and perspectives of Euromelanoma, a pan-European campaign of skin cancer prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:1317-1319.
193. Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Meier F, Garbe C. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer.* 2007;109: 1174-1182.
194. Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Möller T, Sjödin H, Stierner U, Wagenius G; Swedish Melanoma Study Group. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. *Cancer.* 2004; 101: 2067-2078.
195. Lynch M, Tierney E, Roche L, Quigley J, Farsi M, Ramsay B, Hackett C, Ahmad K. Melanoma diagnosis and management after the introduction of a pigmented lesion clinic in the Mid-West of Ireland. *Ir J Med Sci.* 2017;186: 671-675.
196. Keith DJ, Jones T, Ives A, de Berker D, Verne J. Rate of positive diagnosis of skin cancer and its stage in two-week wait referrals in England according to age. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42:145- 152.
197. Argenziano G, Moscarella E, Annetta A, Battarra VC, Brunetti B, Buligan C, Cantisani C, Capizzi R, Carbone A, Carlino A, Corsetti V, Damiano A, De Salvo V, De Simone P, Di Caterino P, Fargnoli MC, Ferrari A, Fossati B, Frascione P, Ghigliotti G, González Inchaurrega MA, Guerriero C, Landi C, Mazzoni L, Mirizzi S, Palazzo G, Pedretti A, Peris K, Piemonte P, Rossi A, Satta R, Savoia F, Scalvenzi M, Stanganelli I, Stinco G, Zampieri P, Zalaudek I. Melanoma detection in Italian pigmented lesion clinics. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014; 149:161-166.
198. Del Marmol V. Prevention and screening of melanoma in Europe: 20 years of the Euromelanoma campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36: 5-11.
199. Yang DD, Saliccioli JD, Marshall DC, Sheri A and Shalhoub J. Trends in malignant melanoma mortality in 31 countries from 1985 to 2015. *Br J Dermatol.* 2020; 183, 1056-1064.
200. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, & Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* Jan. 2021; 71 (1): 7-33.

201. Sarah M. Lima, Rebecca D. Kehm, Mary Beth Terry. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 100985.
202. Huang J, Chan PS, Lok V, Chen X, Ding H, Jin Y, et al. Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13 (4): 5748-5803.
203. Liu H, Shi W, Jin Z, Zhuo R, Dong J, Lao Q, et al. Global, regional, and national mortality trends of female breast cancer by risk factor, 1990–2017. *BMC cancer*. 2021; 21(1): 1-10.
204. Wojtyla C, Bertuccio P, Wojtyla A, La Vecchi C. European trends in breast cancer mortality, 1980–2017 and predictions to 2025. *European Journal of Cancer*. 2021; 152: 4-17.
205. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*. 2017; 36: 89-95.
206. M Malvezzi, G Carioli, P Bertuccio, P Boffetta, F Levi, C La Vecchia, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30 (5): 781-787.
207. Levi F, Lucchini F, Negri E, Zatonski W, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980-2000. *Ann Oncol*. 2004; 15:1425–31.
208. Levi F, Lucchini F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Inequalities in health in Europe. *BMJ*. 2001; 322:798.
209. World Health Organization. WHO position paper on mammography screening. WHO. 2014. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137339/?sequence=1>
210. Trimboli RM, Nicolò Matteo PGR, Battisti NML. Do we still need breast cancer screening in the era of targeted therapies and precision medicine? *Insights Imaging*. 2020; 11(105).
211. Zielonke N ,Gini A, Jansen LE, Anttila A, Segnan N, Ponti A, et al. Evidence for reducing cancer specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020; 127: 191-206.
212. Strahinja R. Malignant Neoplasms in Montenegro 2013. Institut za javno zdravlje. 2013. Dostupno na:<https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/web.fabrika/ijzcg-media->

fabrika/files/1573571155-maligne-neoplazme-u-crnoj-gori-2013.pdf (Datum pristupa 30.04.2024).

213. Ministarstvo zdravlja, Vlada Republike Crne Gore. Zdravstvena politika u Republici Crnoj Gori do 2020. godine. 2001. Dostupno na: <https://www.gov.me/dokumenta/d96b5f25-2814-4bce-ba54-f9dc4fcef17>

214. Ministarstvo zdravlja, Vlada Crne Gore. Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke. 2010. Dostupno na: <https://www.gov.me/dokumenta/95c83706-9ac8-4247-86d7-b6943c15731c> (Datum pristupa 30.04.2024).

215. Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol* 2008; 13, 2: 102-111.

216. World Health Organisation. National cancer control programme: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva: World Health Organisation. 2002. <https://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>

217. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59:651–72.

218. Youlten DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol*. 2012; 36(3):237–48.

219. BruniL, AlberoG, SerranoB, MenaM, ColladoJJ, GómezD, MuñozJ, BoschFX, deSanJoséS.ICO/IARCInformationCentreonHPVandCancer(HPVInformationCentre).Human Papillomavirus andRelatedDiseasesintheWorld.SummaryReport10March2023. (Datum pristupa 30.04.2024).

220. Huang J, Deng Y, Boakye D, Tin MS, Lok V, Zhang L, ... & NCD Global Health Research Group. Global distribution, risk factors, and recent trends for cervical cancer: A worldwide country-level analysis. *Gynecologic oncology*. 2022; 164(1), 85-92.

221. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al., Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 22: 575–590.

222. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020; 32:720–728.

223. PATH. Global HPV Vaccine Introduction Overview: projected and current national introductions, demonstration/ pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006-2023). PATH; 2020. path.org/resources/global-hpv-vaccine-introduction-overview/(Datum pristupa 30.04.2024).
224. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019; 365:l1161.
225. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383:1340-1348.
226. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE, Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 2011; 103: 368–383.
227. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiological Record*. 2022; 97: 645–672.
228. World Health Organization (WHO). ‘Best buys’ and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases: updated Appendix 3 of the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. WHO; 2017. Dostupno na: [who.int/ncds/governance/appendix3-update/en/](https://www.who.int/ncds/governance/appendix3-update/en/) (Datum pristupa 30.04.2024).
229. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. WHO; 2019. Dostupno na: [who.int/reproductivehealth/publications/thermal-ablation-for-cervical-pre-cancer-lesions/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/thermal-ablation-for-cervical-pre-cancer-lesions/en/)(Datum pristupa 30.04.2024).
230. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:321-346.
231. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-1348.
232. International Agency for Research on Cancer, Cancer Screening in the European Union, Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017. <https://www.iarc.fr/en/publications-and-reports/cancer-screening-in-the-european-union/>

://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf.

233. Saliccioli I, Zhou CD, Okonji EC, Shalhoub J, Saliccioli JD, Marshall D. European trends in cervical cancer mortality in relation to national screening programs, 1985-2014. *Cancer Epidemiol.* 2021; 74:102002.

234. World Health Organization (WHO). WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. WHO; 2018. Dostupno na: [who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/) (Datum pristupa 30.04.2024)..

235. Simelela PN. WHO global strategy to eliminate cervical cancer as a public health problem: an opportunity to make it a disease of the past. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 152: 1–3.

236. World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer As a Public Health Problem, 2020. Geneva. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> (Datum pristupa 30.04.2024).

237. Das M. Who launches strategy to accelerate elimination of cervical cancer. *Lancet Oncol* 2021; 22:20–1.

238. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer.* 1993; 29A: S1–S38.

239. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *O. J Eur Union.* 2003; 878: 34–38.

240. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, 2nd ed.; Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg, Luxembourg, 2008.

241. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, Arbyn M, Syrjänen S. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine.* 2013; 31: H59–H70.

242. Ministarstvo zdravlja, Vlada Crne Gore, Nacionalni program za rano otkrivanje raka grlića materice. Dostupno na: -

- chromeextension://efaidnbmninnibpcapjpcglclefindmkaj/https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/web.repository/ijzcg-media/files/1573556880-nacionalni-programmea-zarano-otkrivanje-raka-grlica-materice-2011.pdf (Datum pristupa 30.04.2024).
243. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol*. 2015;21(3):448-458.
 244. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
 245. Huang J, Chan WC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, Zheng ZJ, Elcarte E, Withers M, Wong MCS, On Behalf Of Ncd Global Health Research Group Of Association Of Pacific Rim Universities Apru. Worldwide Burden, Risk Factors, and Temporal Trends of Ovarian Cancer: A Global Study. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(9):2230
 246. La Vecchia C. Ovarian cancer: Epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26: 55–62.
 247. Kim SJ, Rosen B, Fan I, Ivanova A, McLaughlin JR, Risch H, et al. Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2017;116(7):964–71.
 248. Zhou Z, Wang X, Ren X, Zhou L, Wang N, Kang H. Disease Burden and Attributable Risk Factors of Ovarian Cancer From 1990 to 2017: Findings From the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Public Health*. 2021; 9:619581
 249. Zheng L, Cui C, Shi O, Lu X, Li YK, Wang W, et al. Incidence and mortality of ovarian cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2017. *Gynecol Oncol*. 2020;159(1):239–47.
 250. Yang D, Huang H, Ruan T, Yang H, Hu J, Xu S, et al. Global, regional, and national burden of ovarian cancer and the attributable risk factors in all 194 countries and territories during 2007–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4389–402.
 251. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, Tworoger SS, Jordan SJ, Risch HA, et al. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncol*. 2020; 6(6):e200421.

252. Jiang YT, Gong TT, Zhang JY, Li XQ, Gao S, Zhao YH, et al. Infertility and ovarian cancer risk: Evidence from nine prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2020;147(8):2121–2130.
253. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019; 11: 287–299.
254. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: An overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ. Health B Crit. Rev*. 2008; 11: 301–321.
255. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 41: 3–14.
256. Van Nagell JR Jr, Burgess BT, Miller RW, Baldwin L, DeSimone CP, Ueland FR, et al. Survival of Women With Type I and II Epithelial Ovarian Cancer Detected by Ultrasound Screening. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):1091–1100.
257. Zhang S, Cheng C, Lin Z, Xiao L, Su X, Zheng L, Mul Y, Liao M, Ouyang R, Li W, Ma J, Cai J, Liu L, Wang D, Zeng F and Liu J. The global burden and associated factors of ovarian cancer in 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*. 2022; 22(1): 1455.
258. Temkin SM, Miller EA, Samimi G, Berg CD, Pinsky P, Minasian L. Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival. *Eur J Cancer*. 2017; 87:182–188.
259. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016. 387:945–956.
260. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality, 2018. Dostupno na: [http:// www. ncbi. nlm. nih. gov/ books/ NBK49 3399/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493399/) (Datum pristupa 30.04.2024).
261. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10290):2182–93.,

262. Havrilesky LJ, Sanders GD, Kulasingam S, Chino JP, Berchuck A, Marks JR, Myers ER. Development of an ovarian cancer screening decision model that incorporates disease heterogeneity: implications for potential mortality reduction. *Cancer*. 2011; 117:545–553.
263. Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis, revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol*. 2016; 186:733–747.
264. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *The Lancet*. 2014; 384:1376–1388.
265. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Côté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003; 97: 2631–2642.
266. Steinkasserer L, Irmgard D, Weiss T, Dirschlmaier W, Mossig M, Zeimet AG, Marth C. Efficacy of an optimal ovarian cancer screening: a best-case scenario study based on real-world data. *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 305(1):159-167.
267. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022;10: 811044.
268. Zhang W, Cao G, Wu F, Wang Y, Liu Z, Hu H, Xu K. Global Burden of Prostate Cancer and Association with Socioeconomic Status, 1990-2019: A Systematic Analysis from the Global Burden of Disease Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2023; 1-15.
269. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019; 10(2): 63-89.
270. Shahabi A, Corral R, Catsburg C, Joshi AD, Kim A, Lewinger JP, et al. Tobacco smoking, polymorphisms in carcinogen metabolism enzyme genes, and risk of localized and advanced prostate cancer: results from the California Collaborative Prostate Cancer Study. *Cancer Med*. 2014; 3(6):1644-1655.
271. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and Prostate Cancer: Mechanisms of Action and Implications for Chemoprevention. *Nat Rev Urol*. 2010; 7(8): 442–453.
272. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM, et al. Growth Inhibitory Effect of Low-Fat Diet on Prostate Cancer Cells: Results of a Prospective, Randomized Dietary Intervention Trial in Men with Prostate Cancer. *J Urol*. 2010; 183(1):345–350.
273. Arab L, Su J, Steck SE, Ang A, Fontham ET, Bensen JT, et al. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations

Reduces Prostate Cancer Aggressiveness Among African and Caucasian Americans. *Nutr Cancer*. 2013; 65(5):633–643.

274. Parekh N, Lin Y, Dipaola RS, Marcella S, Lu-Yao G. Obesity and Prostate Cancer Detection: Insights From Three National Surveys. *Am J Med*. 2010; 123(9):829–835.

275. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013; 63:800–809.

276. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306:1549–1556.

277. Cai H, Xu Z, Xu T, Yu B, Zou Q. Diabetes mellitus is associated with elevated risk of mortality amongst patients with prostate cancer: a metaanalysis of 11 cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31:336–343.

278. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *WorldJ Urol*. 2017; 35:867–874.

279. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2020; 77:38–52.

280. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, Klatte T, Langenhuijsen JF, Brausi M, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*. 2019; 5(5):756-787.

281. Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, Schönlitzer D, Stühlinger W, Bartsch G. Reduction of Prostate Cancer Mortality in Tyrol, Austria, after Introduction of Prostate-specific Antigen Testing. *Am J Epidemiol*. 2006; 164(4): 376-384.

282. McDavid K, Lee J, Fulton JP, Tonita J, Thompson TD. Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends in the United States and Canada. *Public Health Rep*. 2004; 119(2):174-186.

283. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1320-1328.

284. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet Lond Engl*. 2014; 384(9959):2027-2035.
285. Leapman MS, Wang R, Park H, Yu JB, Sprenkle PC, Cooperberg MR, et al. Changes in Prostate-Specific Antigen Testing Relative to the Revised US Preventive Services Task Force Recommendation on Prostate Cancer Screening. *JAMA Oncol*. 2022; 8(1):41-47.
286. Schroder FH, Roobol MJ. Prostate cancer epidemic in sight? *Eur Urol*. 2012; 61:1093-1095.
287. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364:1708-1717.
288. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367:203-13.
289. Dickinson J, Shane A, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Singh H, Bell N. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Canada during the era of prostate-specific antigen screening. *CMAJ Open*. 2016; 4(1): E73-9.
290. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Contr*. 2008; 19(2):175–8.
291. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*. 1994; 152 (5 Pt 2):1831–1836.
292. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396: 1223-1249.
293. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer

groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5:1749-1768.

294. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol.* 2018; 52:27–37.

295. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43-51.

296. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018; 362:k3519.

297. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010; 341:c4543.

298. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC, Wheeler R, Vaughan B, Fobuzi AC, Blanker MH, Junod N, Sommer J, Stirnemann J, Yoshimura M, Auer R, MacDonald H, Guyatt G, Vandvik PO, Agoritsas T. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018; 362:k3581.

299. Shoag JE, Nyame YA, Gulati R, Etzioni R, Hu JC. Reconsidering the Tradeoffs of Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2020; 382:2465–2468.

300. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2020 and beyond: facts and recommendations for the European Union and the European Commission. *Eur Urol.* 2021; 79:327–9.

301. Van Poppel H, Roobol MJ, Chandran A. Early Detection of Prostate Cancer in the European Union: Combining Forces with PRAISE-U. *Eur Urol.* 2023; 84(6):519-522.

302. European Association of Urology. PRAISE-U: Personalised Risk Assessment in Screening Events-UroWeb. <https://uroweb.org/praise-u>.

303. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1767-1777.
304. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021; 79(2):243-262.
305. Roth GA, Abate D, Kalkidan HA, Solomon MA, Abbafati C, Nooshin A, et al. Global, regional, and national age-sex- specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *The Lancet*. 2018; 392:1736–88.
306. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep*. 2018; 8: 1129.
307. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol*. 2016; 70:458–466.
308. Joshi HN, Makaju R, Karmacharya R, Karmacharya RM, Shrestha B, Shrestha R, et al., Urinary bladder carcinoma: impact of smoking, age and its clinico-pathological spectrum. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2013; 11:292–295.
309. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. 2017; 96: e8588–e88.
310. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer*. 2013; 13:1–8.
311. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Oncol*. 2015; 9:1282–1290.
312. Latifovic L, Villeneuve PJ, Parent ME, Johnson KC, Kachuri L, Canadian Cancer Registries Epidemiology G, et al. Bladder cancer and occupational exposure to diesel and gasoline engine emissions among Canadian men. *Cancer Med*. 2015; 4:1948–1962.

313. Koutros S, Silverman DT, Alavanja MC, Andreotti G, Lerro GC, Heltshe S, et al. Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. *Int J Epidemiol*. 2016; 3:792–805.
314. Hadkhale K, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, Sparen P, Tryggvadottir L, et al. Occupational exposure to solvents and bladder cancer: a population-based case control study in Nordic countries. *Int J Cancer*. 2017; 8:1736–1746.
315. Schmitz-Drager BJ, Droller M, Lokeshwar VB, Lotan Y, Hudson MA, Van Rhijn BW, et al. Molecular markers for bladder cancer screening, early diagnosis, and surveillance: the WHO/ICUD consensus. *Urol Int*. 2015; 1:1–24.
316. Apolo AB, Vogelzang NJ, Theodorescu D. New and promising strategies in the management of bladder cancer, *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015; 105–112.
317. Bladder Cancer Screening <https://www.cancer.gov/types/bladder/screening>
318. Larré S, Catto JW, Cookson MS, Messing EM, Shariat SF, Soloway MS, et al. Screening for bladder cancer: rationale, limitations, whom to target, and perspectives. *Eur Urol*. 2013; 63:1049-1058.
319. Lotan Y, Elias K, Svatek RS, Bagrodia A, Nuss G, Moran B, et al: Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. *J Urol*. 2009; 182:52-57.
320. Lotan Y, Elias K, Svatek RS, Bagrodia A, Nuss G, Moran B, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ), *Eur Urol*. 2022; 81:75-94.
321. Damjanov I, Golubovic M. Histopathology of Urinary Bladder Carcinoma: Less Common Variants. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2011; 139:693-699.
322. Leivo MZ, Elson PJ, Tacha DE, Delahunt B, Hansel DE. A combination of p40, GATA-3 and uroplakin II shows utility in the diagnosis and prognosis of muscle-invasive urothelial carcinoma. *Pathology* 2016; 48:543-9.
323. Zhang Y, Wu J, Zhao C, Zhang S, Zhu J. Recent Advancement of PD-L1 Detection Technologies and Clinical Applications in the Era of Precision Cancer Therapy. *J Cancer*. 2023; 5:850–73.
324. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision. Dostupno na: www.who.int/classifications/icd/en/(Datum pristupa 30.04.2024).

325. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, Vlada Crne Gore. Zakon o zdravstvenoj zaštiti („Sl.list CG”, br.3/2016,39/2016,2/2017 i 44/2018, 24/2019 - drugi zakon, 24/2019 - drugi zakon, 82/2020 i 8/2021.) dostupan na <https://www.gov.me/clanak/zakon-o-zdravstvenoj-zastiti>
326. Republika Crna Gora, Zavod za statistiku Crne Gore. Uputstvo za popunjavanje potvrde o smrti. Podgorica 2004. Dostupno na: <http://www.monstat.org/userfiles/file/demografija/upustva-umrli%20sve.pdf> (Datum pristupa 30.04.2024).
327. Ministarstvo unutrašnjih poslova, Vlada Crne Gore. Zakon matičnim registrima („Službeni list Crne Gore”, br. 047/08 od 07.08.2008, 041/10 od 23.07.2010, 040/11 od 08.08.2011,055/16 od 17.08.2016)
328. World Health Organization, eds. International Classification of Disease: 9th revision. Geneva: World Health Organization, 1977.
329. World Health Organization, eds. International Classification of Disease and Related Health Problems: 10th revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
330. Segi M, Fujisaku S, Kurihara M. Geographical observation on cancer mortality by selected sites on the basis of standardised death rate. *Gan*. 1957; 48(2): 219-25.
331. Doll R, Payne P, Waterhouse J, eds. Cancer Incidence in Five Continents: A Technical Report. Springer-Verlag (for UICC); 1966.
332. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardisation of rates: a new WHO standard. GPE Discussion Paper Series: No.31. Geneva: World Health Organization. 2001. Dostupno na:<https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>. (Datum pristupa 30.04.2024).
333. Doll R, Smith PG. Comparison between registries: age-standardized rates. Vol. IV. IARC Sci Publ No. 42. In: Waterhouse JAH, Muir CS, Shanmugaratnam K, Powell J, Peacham D, Whelan S, eds. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC, 1982.671–675.
334. Monica P, Giampaolo L, Myer G, Enrico G, Tina Z, Bogdan W, Mika G, Elodie C, Lucian A. Revision of the European Standard Population: report of Eurostat's task force. Publications Office of the European Union. 2013.

335. Public Health Institute Podgorica. Statistical Yearbook for 2009 on Population Health and Healthcare in Montenegro (in Montenegrin). Podgorica; 2010. Dostupno u štampanoj formi u Institut za javno zdravlje.)
336. Health UDo, Services H. National Cancer Institute. Division of Cancer control and population sciences. Statistical Methodology and Applications Branch, Joinpoint Regression Program, Version 2019;4.
337. Division of Health Informatics, C.o.P. Cancer Trend Analysis Using Joinpoint Regression. Dostupno na: https://www.health.pa.gov/topics/HealthStatistics/Statistical-Resources/UnderstandingHealthStats/Documents/Cancer_Trend_Analysis_Using_Joinpoint_Regression_Part_1_The_Basics.pdf (Datum pristupa 30.04.2024).
338. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med* 2009; 28(29): 3670-3682.
339. Kim HJ, Fay MP, Yu B, Barrett MJ, Feuer EJ. Comparability of segmented line regression models. *Biometrics*. 2004; 60:1005-1014.
340. ILIC M, ILIC I. Cancer mortality in Serbia, 1991–2015: an age-period-cohort and joinpoint regression analysis. *Cancer Communications*. 2018; 38(1);1-16.
341. Ilic I, Grujicic-Sipetic S, Grujicic J, Radovanovic Dj, Macuzic Zivanovic I, Kocic S, et al. Long-Term Trend of Liver Cancer Mortality in Serbia, 1991–2015: An Age-Period-Cohort and Joinpoint Regression Analysis. *Healthcare*. 2020; 8: 283
342. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, Dimitrova N, Eser S, Karakilinc H, Zivkovic S, Bray F, Coebergh JW. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer*. 2013; 49(7):1683-1691.
343. Wojtyla C, Ciebiera M, Kowalczyk D, Panek G. Cervical cancer mortality in eastcentral European countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):1–11.
344. GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 582–597

345. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Oesophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 1247–1255
346. Wang QL, Xie SH, Wahlin K, Lagergren J. Global time trends in the incidence of oesophageal squamous cell carcinoma. *Clin Epidemiol*. 2018; 10: 717–728
347. World Bank Group. 2019. Montenegro: Overview of Tobacco Use, Tobacco Control Legislation and Taxation. © World Bank, Washington, DC. <http://hdl.handle.net/10986/32061> License: CC BY 3.0 IGO
348. Ministry of Health of Montenegro. <https://wapi.gov.me/download-preview/58ce227f-3536-4d33-af5c-32e435ab7465?version=1.0>, (cited November 29th 2023)
349. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJ, Meijer GA, Seldenrijk CA, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015; 64:700-706.
350. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, Harnke B, Bergman JJ, Wolfsen H. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *Clin Syst Rev*. 2017; 112:849-865.
351. Standards of Practice Committee, Wani S, Qumseya B, Sultan S, Agrawal D, Chandrasekhara V, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2018; 87:907–931.
352. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117:559–587.
353. Hamel C, Ahmadzai N, Beck A, Thuku M, Skidmore B, Pussegoda K, et al. Screening for oesophageal adenocarcinoma and precancerous conditions (dysplasia and Barrett's oesophagus) in patients with chronic gastroesophageal reflux disease with or without other risk factors: Two systematic reviews and one overview of reviews to info. *Syst Rev*. 2020; 9:1-15.
354. Rubenstein JH, Inadomi JM. Cost-effectiveness of screening, surveillance, and endoscopic eradication therapies for managing the burden of oesophageal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021; 31:77-90

355. Sami SS, Moriarty JP, Rosedahl JK, Borah BJ, Katzka DA, Wang KK, et al. Comparative cost effectiveness of reflux-based and reflux-independent strategies for Barrett's esophagus screening. *Am J gastroenterol*. 2021; 116:1620-1631.
356. Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. *Ann Oncol*. 2004; 15:338-45
357. 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*. 2008; 44:1345-89
358. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014; 50:1330–1344.
359. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Datum pristupa 30.04.2024).
360. Adanja B, Jarebinski M, Vlajinac H, Pantović V. Mortality in gastric cancer in Yugoslavia 1969-1983. *Acta Med Jugosl*. 1990; 44(1):47-5
361. Kirac I, Sekerija M, Simunović I, Zgaga L, Velimir Vrdoljak D, Kovacević D et al. Incidence and mortality trends of gastric and colorectal cancers in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J*. 2012; 53 (2):124-134
362. Stojanovic MM, Rancic NK, Andjelkovic Apostolovic MR, Ignjatovic AM, Ilic MV. Trends of Stomach Cancer in Central Serbia. *Medicina*. 2021; 57: 665.
363. Institute for Public Health of Serbia Dr. Milan Jovanovic „Batut”. Malignant tumors in Republic of Serbia 2018; Institute for Public Health of Serbia Dr. Milan Jovanovic „Batut”: Belgrade, Serbia, 2020.
364. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (3):534-542
365. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter Pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150:1113-24.e5
366. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019; 22:435-445.

367. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020; 69:2113–2121
368. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al: On behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71:1724–1762
369. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut*. 2016; 65:9–18
370. IARC Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8):2014
371. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter*. 2013; 18:325–337
372. Choi JJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc*. 2014; 47:497–503
373. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter and microbiota Study Group (EHMSG), European Society of pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019; 51:365–88
374. Lu B, Li M. Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 5660–5665
375. Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386 (10002):1457–1464
376. Wu H, Zhang J, Zhou B. Toothbrushing frequency and gastric and upper aerodigestive tract cancer risk: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020: e13478

377. Jin G, Lv J, Yang M, Wang M, Zhu M, Wang T, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21:1378-1386.
378. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 351–365.
379. Katanoda K, Hori M, Matsuda T, Shibata A, Nishino Y, Hattori M, et al. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958–2013. *Jpn J Clin Oncol.* 2015; 45:390–401.
380. Lordick F, Carneiro S, Cascinu T, Fleitas K, Haustermans G, Piessen A. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 1005-1020.
381. Ilic M and Ilic I. Colorectal cancer mortality trends in Serbia during 1991–2010: an age period cohort analysis and a joinpoint regression analysis. *Chin J Cancer.* 2016; 35:55.
382. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2011; 129(1):180–91.
383. Saika K, Machii R. Time trends in colon, rectum and anus cancer mortality between 1955 and 2008 in Japan, USA and Europe based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41(9):1153.
384. Kirac I, Sekerija M, Simunović I, Zgaga L, Velimir Vrdoljak D, Kovacević D, et al. Incidence and mortality trends of gastric and colorectal cancers in Croatia, 1988–2008. *Croat Med J.* 2012; 53(2):124–34.
385. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H. Utilisation of colorectal cancer screening tests in European countries by type of screening offer: results from the European Health Interview Survey. *Cancers (Basel).* 2020; 12: 1409.
386. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužik J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-

Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(7):1002-1013.

387. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993; 328(19): 1365–1371.

388. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. 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.* 2010;116(3):544–573.

389. Zauber AG. The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 681–691.

390. Mellas N, Benbrahim Z, El Mesbahi O. Colorectal cancer: new developments after the 2013 ECCO/ESMO congress. *Chin J Cancer.* 2014; 33(4):218–221.

391. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). CMS Releases Recommendations on adult elective surgeries, non-essential medical, surgical, and dental procedures during COVID-19 Response. CMS, 2020. <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-releases-recommendations-adult-elective-surgeries-non-essential-medical-surgical-and-dental>

392. Đurišić T, Golubović Lj, Mugoša B. Istraživanje o kvalitetu života, životnim stilovima i zdravstvenim rizicima stanovnika Crne Gore: Nacionalni izvještaj istraživanja. Institut za javno zdravlje Crne Gore i MONSTAT, 2017. Dostupno na: <https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/web.repository/ijzcg-media/files/1568801609-istrazivanje-o-kvalitetu-zivota-zivotnim-stilovima-i-zdravstvenim-rizicima-stanovnika-crne-gore-u-2017.pdf> (Datum pristupa 30.04.2024).

393. Lin L, Yan L, Liu Y, Qu C, Ni J, Li H. The burden and trends of primary liver cancer caused by specific etiologies from 1990 to 2017 at the global, regional, national, age, and sex level results from the global burden of disease study 2017. *Liver Cancer.* 2020; 9(5):563–582

394. Wong MC, Jiang JY, Goggins WB, Liang M, Fang Y, Fung FD, et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–9

395. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer*. 2020;147(2):317–330.
396. Wang F, Mubarik S, Zhang Y, Wang L, Wang Y, Yu C, et al. Long-term trends of liver cancer incidence and mortality in China 1990–2017: a joinpoint and age–period–cohort analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2878
397. Ministry of Health, Republic of Serbia. National Health Survey, Serbia 2006: key findings. Belgrade: Ministry of Health, Republic of Serbia; 2007.
398. Shao S-Y, Hu Q-D, Wang M, Zhao X-Y, Wu W-T, Huang J-M, et al. Impact of national human development index on liver cancer outcomes: transition from 2008 to 2018. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(32):4749
399. Hu Q-D, Zhang Q, Chen W, Bai X-L, Liang T-B. Human development index is associated with mortality-to-incidence ratios of gastrointestinal cancers. *World J Gastroenterol*. 2013;19(32):5261–5270
400. Soheylizad M, Jenabi E, Veisani Y. Global liver cancer incidence and mortality rates, the role of human development index. *Asian Pacific J Cancer Biol*. 2018;1(3):51–54
401. Wu J, Yang S, Xu K, Ding C, Zhou Y, Fu X, et al. Patterns and trends of liver cancer incidence rates in eastern and southeastern Asian countries (1983–2007) and predictions to 2030. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1719–1728
402. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 336:1855-1859
403. World Health Organization. Immunization coverage. WHO; 2020. [who.int/ news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage) (Datum pristupa 30.04.2024).
404. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4:135-184
405. Cox AL, El-Sayed MH, Kao JH, Lazarus JV, Lemoine M, Lok AS, et al. Progress towards elimination goals for viral hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17:533-542

406. Government of Montenegro. Law on the protection of population from infectious diseases, Montenegro. Dostupno na: <https://me.propisi.net/zakon-o-zastiti-stanovnistva-od-zaraznih-bolesti/> (Datum pristupa 30.04.2024).
407. Ilić M, Vlajinac H, Marinković J, Kocev N. Pancreatic cancer mortality in Serbia from 1991-2010 - a joinpoint analysis. *Croat Med J*. 2013;54(4):369-75
408. Yu J, Yang X, He W, Ye W. Burden of pancreatic cancer along with attributable risk factors in Europe between 1990 and 2019, and projections until 2039. *Int J Cancer*. 2021; 149(5):993-1001.
409. Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, Gao F. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(27):4298-4321.
410. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020; 159(1):358-362.
411. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Morrison CC, Nguyen M, Pillarisetty VG, Lin JS. Screening for Pancreatic Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019; 322(5):445-454.
412. World Health Organization. Obesity and overweight: Dostupno na: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2020 (Datum pristupa 30.04.2024).
413. Wong MCS, Huang J, Wang J, Chan PSF, Lok V, Chen X, et al. Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: a systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35(7):673-683.
414. Martin CS Wong, Junjie Huang, Tiffany WY Pang, et al. Worldwide incidence and prevalence of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of 14.6 million individuals. *Gastroenterology* 2020; 158(6): S-1003.
415. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*. 2016; 387(10026):1377-1396.
416. Vasiljevic I, Petkovic J. The prevalence of overweight and obesity: a measurement-based analysis of 6-9-year-old school children from Montenegro. *Front Public Health*. 2023; 11:1194600.

417. Martinovic M, Belojevic G, Evans GW, Lausevic D, Asanin B, Samardzic M, Terzic N, Pantovic S, Jaksic M, Boljevic J. Prevalence of and contributing factors for overweight and obesity among Montenegrin schoolchildren. *Eur J Public Health*. 2015;25(5):833-839.
418. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository/World Health Statistics. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators>. (Datum pristupa 30.04.2024).
419. Molina-Montes E, Coscia C, Gomez-Rubio P, Fernández A, Boenink R, Rava M, et al. PanGenEU Study Investigators. Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses. *Gut*. 2021;70(2):319-329.
420. Samardžić M, Popović N, Terzić N, Popović-Samardžić M, Nedović-Vuković M. Rising incidence of childhood type 1 diabetes in Montenegro. *Srp Arh Celok Lek*. 2016;144(7-8):408-412.
421. Likić D. Report on the incidence of diabetes in 2015. Institute for Public Health of Montenegro, 2022. Dostupno na: <https://www.ijzcg.me/me/izvjestaji/godisnji-izvjestaji-o-obolijevalju-od-secerne-bolesti-u-crnoj-gori> (Datum pristupa 30.04.2024).
422. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*. 2014;311(2):183-192.
423. World Bank Group. Global Tobacco Program. Montenegro Overview of Tobacco Use, Tobacco Control Legislation, and Taxation A Country Brief. 2019; (Datum pristupa 30.04.2024).
424. World Health Organization. European Health Information Getaway. Dostupno na: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/> (Datum pristupa 30.04.2024).
425. Chatenoud L, Garavello W, Pagan E, Bertuccio P, Gallus S, La Vecchia C, Negri E, Bosetti C. Laryngeal cancer mortality trends in European countries. *Int J Cancer*. 2016; 138(4):833-842.
426. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2021; 397(10292):2337–60.

427. Nedović-Vuković M, Laušević D, Ljaljević A, Golubović M, Trajković G. Lung cancer mortality in Montenegro, 1990 to 2015. *Croat Med J*. 2019; 1:26-32.
428. Bosetti C, Malvezzi M, Rosso T, Bertuccio P, Gallus S, Chatenoud L, et al. Lung cancer mortality in European women: trends and predictions. *Lung Cancer*. 2012; 78:171–8.
429. Malvezzi M, Bosetti C, Rosso T, Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Lung cancer mortality in European men: trends and predictions. *Lung Cancer*. 2013; 80:138–45.
430. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol*. 2013; 24:2657–2671.
431. Wilson LF, Baade PD, Green AC, Jordan SJ, Kendall BJ, Neale RE, Olsen CM, Youlten DR, Webb PM, Whiteman DC. The impact of reducing alcohol consumption in Australia: an estimate of the proportion of potentially avoidable cancers 2013-2037. *Int J Cancer*. 2019; 145:2944–53.
432. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019; 393(10190):2493–2502.
433. La Vecchia C, Bosetti C, Bertuccio P, Castro C, Pelucchi C, Negri E. Trends in alcohol consumption in Europe and their impact on major alcohol-related cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2014; 23:319–22.
434. Tai EW, Guy GP Jr, Steele CB, Henley SJ, Gallaway MS, Richardson LC. Cost of tobacco-related Cancer hospitalizations in the U.S., 2014. *Am J Prev Med*. 2018; 54(4):591–5.
435. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10152):1015–1035.
436. Troy JD, Grandis JR, Youk AO, Diergaarde B, Romkes M, Weissfeld JL. Childhood passive smoke exposure is associated with adult head and neck cancer. *Cancer Epidemiol*. 2013; 37:417–423.
437. Permitasari NP, Satibi S, Kristina SA. National Burden of Cancers Attributable to Secondhand Smoking in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19:1951–1955.
438. Argirion I, Zarins KR, Defever K, Suwanrungruang K, Chang JT, Pongnikorn D, Chitapanarux I, Sriplung H, Vatanasapt P, Rozek LS. Temporal Changes in Head and Neck

Cancer Incidence in Thailand Suggest Changing Oropharyngeal Epidemiology in the Region. *J Glob Oncol*. 2019; 5:1–11.

439. La Vecchia C, Rota M, Malvezzi M, Negri E. Potential for improvement in cancer management: reducing mortality in the European union. *Oncologist*. 2015; 20:495–8.

440. Parmar K, Mohamed A, Vaish E, Thawani R, Cetnar J, Thein KZ. Immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: an updated review. *Cancer Treat Res Commun*. 2022; 33:100649.

441. Unaprjeđenje sistema zdravstvene zaštite u Crnoj Gori: Istraživanje sa domaćinstvima (Improving the health care system in Montenegro: household survey). Belgrade: Ipsos Strategic Marketing; 2012 (in Montenegrin).

442. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Fernandez E, Soriano JB. Recent lung cancer mortality trends in Europe: effect of national smoke-free legislation strengthening. *Eur J Cancer Prev*. 2018; 27(4):296-302.

443. Gledovic Z, Bojovic O, Pekmezovic T. The pattern of lung cancer mortality in Montenegro. *European journal of cancer prevention*. 2003; 12(5): 373-376.

444. Fang JY, Dong HL, Wu KS, Du PL, Xu ZX, Lin K. Characteristics and Prediction of Lung Cancer Mortality in China from 1991 to 2013. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014; 16(14): 5829-5834.

445. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol*. 2008; 19: 631–640.

446. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 8. Fruit and Vegetables. Lyon, France: IARC Press 2003.

447. Spitz MR, Wu X, Wilkinson A, Wei Q. Cancer of the Lung. In Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds): 3rd edition. New York, NY: Oxford University Press 2006; 659–673.

448. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Ann Oncol*. 2005; 16: 1597–1604.

449. Borràs JM, Fernandez E, Gonzalez JR, Negri E, Lucchini F, La Vecchia C, et al, Lung cancer mortality in European regions (1955–1997). *Ann Oncol* 2003; 14: 159–161.

450. Wang L, Yu C, Liu Y, Wang J, Li C, Wang Q, Wang P, Wu S, Zhang Z-J. Lung Cancer Mortality Trends in China from 1988 to 2013: New Challenges and Opportunities for the

Government. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; 13(11):1052.

451. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. *Annals of oncology*. 2014; 25(9): 1843-1853.

452. Marshall DC, Webb TE, Hall RA, Saliccioli JD, Ali R, Maruthappu M. Trends in UK regional cancer mortality 1991-2007. *British journal of cancer*. 2016; 114(3): 340-347.

453. Martín-Sánchez JC, Clèries R, Lidón-Moyano C, González-de Paz L, Martínez-Sánchez JM. Differences between men and women in time trends in lung cancer mortality in Spain (1980–2013). *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2016; 52(6): 316-320.

454. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Calero C. The lung cancer epidemic in Spanish women: an analysis of mortality rates over a 37-year period. *Journal of thoracic disease*. 2014; 6(12): 1668.

455. Eriksen MP, Mackay J, Schluger N. *The tobacco atlas*. 5th ed. Atlanta: American Cancer Society, 2015.

456. Joossens L, Raw M. *The Tobacco Control Scale 2016 in Europe*. A report of the Association of European Cancer Leagues. Brussels, Association of European Cancer Leagues, 2017.

457. World Health Organization. *WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015*. World Health Organization, 2015.

458. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Ehemann C, Anderson R, Ajani UA, Kohler B, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(23):1672-1694.

459. 459) Impact of Reduced Tobacco Smoking on Lung Cancer Mortality in the United States During 1975–2000. Dostupno an https://www.matobaccocase.org/?gad_source=1 (Datum pristupa 30.04.2024).

460. Wei K, Liang Z, Liu J, Wang XN. History of cancer registration in China. *Zhonghua yi shi za zhi*. 2012; 42: 21-25.

461. World Health Organization. *Cancer prevention*. Dostupno na: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/> (Datum pristupa 30.04.2024).

462. Cheng, Ting-Yuan David, Goulden DR, Nwogu C, Reid ME. „The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. ” *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11(10): 1653-1671.
463. Trager MH, Queen D, Samie FH , Carvajal RD , Bickers DR , Geskin LJ . Advances in prevention and surveillance of cutaneous malignancies. *Am J Med*. 2020; 133: 417–423
464. Siegel RL, Miller KD, Jemal A . Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70: 7–30.
465. Frankel AE, Eskiocak U, Gill JG, Yuan S, Ramesh V, Froehlich TW, Ahn C, Morrison SJ. Digoxin Plus Trametinib Therapy Achieves Disease Control in BRAF Wild-Type Metastatic Melanoma Patients. *Neoplasia*. 2017; 19: 255–260.
466. Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Melanoma incidence and mortality trends and projections – United States, 1982–2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64: 591–596.
467. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: Projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Investig Dermatol*. 2016; 136:1161–1171.
468. Sneyd MJ, Cox B. A comparison of trends in melanoma mortality in New Zealand and Australia: The two countries with the highest melanoma incidence and mortality in the world. *BMC Cancer*. 2013; 13: 372.
469. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009; 27: 3–9.
470. Sommariva A, Forsea AM, Agius D, Ascierto PA, Bastiaannet E, Borgognoni L, Demetriou A, Garbe C, Gavric Z, Hocevar M, Innos K, Larønningen S, Louwman M, Robsahm TE, Rutkwoski P, van Akkooi A, Zorzi M, Pasquali S, van de Velde C, Rossi CR. Quality assurance in melanoma care: the EU-MELACARE study. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44:1773–1778.
471. Forsea AM. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*. 2012; 167:1124-1130.
472. Barbaric J, Sekerija M, Agius D, Coza D, Dimitrova N, Demetriou A, Safaei Diba C, Eser S, Gavric Z, Primic-Zakelj M, Zivkovic S, Zvolsky M, Bray F, Coebergh JW, Znaor A. Disparities in melanoma incidence and mortality in South-Eastern Europe: Increasing

incidence and divergent mortality patterns. Is progress around the corner? *Eur J Cancer* 2016; 55:47–55.

473. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, Gavin A, Agius D, Ardanaz E, Lopez MC, Innos K, Minicozzi P, Borgognoni L, Pierannunzio D, Eisemann N; EUROCARE-5 Working Group: Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2179–2190.

474. Galceran J, Uhry Z, Marcos-Gragera R, Borràs J, GRELL EUROCARE-5 Working Group. Trends in net survival from skin malignant melanoma in six European Latin countries. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26: 77–84.

475. Forsea AM. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. *Dermatol Pract Concept*. 2020; 10: e2020033.

476. Sattar J, Kartolo A, Hopman WM, Lakoff JM, Baetz T. The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10: 411–414.

477. Joshi K, Atwal D, Ravilla R, Pandey Y, Yarlagadda N, Kakadia S, Makhoul I, Hutchins L, Mahmoud F. Immunotherapy Outcomes in Advanced Melanoma in Relation to Age. *Perm J*. 2020; 24: 19.093.

478. Berk-Krauss J, Stein JA, Weber J, Polsky D, Geller AC. New Systematic Therapies and Trends in Cutaneous Melanoma Deaths Among US Whites, 1986–2016. *Am J Public Health* 2020; 110: 731–733.

479. Durán-Romero AJ, Sendín-Martin M, Conejo-Mir J, Pereyra-Rodriguez JJ. Cutaneous malignant melanoma mortality in Spain from 1979 to 2018. Trends and new perspectives in the immunotherapy era. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35: 884-891.

480. Kandolf Sekulovic L. More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to recommended first-line innovative treatments. *Eur J Cancer*. 2017; 75: 313-322.

481. Sánchez Conejo-Mir J. Campañas de prevención del melanoma. *Piel*. 2002; 17: 457–465.

482. Conejo-Mir J, Bravo J, Díaz-Pérez JL, Fernández-Herrera J, Guillén C, Martí R, Moreno JC, Noda A, Zulaica A. Euromelanoma day. Results of the 2000, 2001 and 2002 campaigns in Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96: 217-221.

483. MacKie RM, Hole D. Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *BMJ*. 1992; 304:1012-1015.
484. Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. Skin cancer screening in Germany. Documenting melanoma incidence and mortality from 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112: 629–34.
485. Stang A, Jöckel KH. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality trend times in Schleswig-Holstein and Germany. *Cancer* 2016; 122: 432-7.
486. Trautmann F, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity. *Br J Dermatol*. 2016; 175: 912-919.
487. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: a 25-year study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20 (7): 2015-2020.
488. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2015; 24 (10): 1495-1506.
489. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update Cancer. *Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25 (1): 16-27.
490. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol*. 2016; 27 (5): 926-933.
491. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34 (2): 405-412.
492. Global cancer Observatory <https://gco.iarc.fr/>
493. Koczkodaj P, Sulkowska U, Gotlib J, Mańczuk M. Breast cancer mortality trends in Europe among women in perimenopausal and postmenopausal age (45+). *Archives of Medical Science*. 2020; 16(1):146-156.
494. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(8): 1027–1037.
495. Sestak I, Cuzick J. Update on breast cancer risk prediction and prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27(1): 92-97.

496. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. ESOESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017; 28:16-33.
497. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9935):2127-2135.
498. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med.* 2010; 363:1203-1210.
499. Hensing W, Santa-Maria CA, Peterson LL, Sheng JY. Landmark trials in the medical oncology management of early stage breast cancer. *Semin Oncol.* 2020; 30 (20): 30088-30089.
500. Jassem J, Ozmen V, Bacanu F, Drobnienė M, Eglitis J, Lakshmaiah KC, et al. Delays in diagnosis and treatment of breast cancer: a multinational analysis. *Eur J Publ Health.* 2014; 24 (5): 761-767.
501. Koczkodaj P, Sulkowska U, Gotlib J, Manczuk M. Breast cancer mortality trends in Europe among women in perimenopausal and postmenopausal age (45p). *Arch Med Sci* 2020;16 (1):146-156.
502. Cancer Research UK. Breast cancer treatment statistics, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/diagnosis-and-treatment#ref-2>
503. Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014. *Int J Oncol* 2014; 45: 1785–1792.
504. Puliti D, Zappa M. Breast cancer screening: are we seeing the benefit? *BMC Med.* 2012; 10 (1): 106.
505. Yip CH, Anderson BO. The Breast Health Global Initiative: clinical practice guidelines for management of breast cancer in low- and middle-income countries. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7 (8): 1095-1104.
506. Breast Cancer Screening Programme in Montenegro. Dostupno na: <http://www.gov.me/ResourceManager/FileDownload.aspx?rId=224396&rType=2>
507. Sankatsing VD, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EA, Looman CW, van Luijt PA, Fracheboud J, et al. The effect of population-based mammography screening in Dutch

municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *International journal of cancer*. 2017; 141(4): 671-677.

508. Haukka J, Byrnes G, Boniol M, Autier P. Trends in Breast Cancer Mortality in Sweden before and after Implementation of Mammography Screening. *PLoS One*. 2011; 6 (9): 22422.

509. Altobelli E, Rapacchietta L, Angeletti PM, Barbante L, Profeta FV, Fagnano R. Breast cancer screening programmes across the WHO European region: Differences among countries based on national income level. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14 (4):452.

510. Nyante SJ, Benefield TS, Kuzmiak CM, Earnhardt K, Pritchard M, Henderson LM. Population-level impact of coronavirus disease 2019 on breast cancer screening and diagnostic procedures. *Cancer*. 2021; 127 (12): 2111-2121.

511. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20:417–436.

512. Turati F, Dalmartello M, Bravi F, Serraino D, Augustin L, Giacosa A, et al. Adherence to the world cancer research fund/American institute for cancer research recommendations and the risk of breast cancer. *Nutrients* 2020; 12(3):607.

513. Nacionalna zdravstvena anketa stanovništva Crne Gore 2008. Podgorica: Ipsos Strategic Marketing. 2008.

514. Nacionalna zdravstvena anketa stanovništva Crne Gore 2012. Podgorica: Ipsos Strategic Marketing. 2012.

515. Zhang X, Zeng Q, Cai W, Ruan W. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health*. 2021; 21(1):894.

516. Singh GK, Azuine RE, Siahpush M. Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality are linked to deprivation, low socioeconomic status, and human development. *Int J MCH AIDS*. 2012; 1:17-30

517. Min KJ, Lee JK, Lee S, Kim MK. Alcohol consumption and viral load are synergistically associated with CIN1. *PLoS One*. 2013; 8(8):e72142.

518. Mayadev J, Li CS, Lim J, Valicenti R, Alvarez EA. Alcohol Abuse Decreases Pelvic Control and Survival in Cervical Cancer: An Opportunity of Lifestyle Intervention for Outcome Improvement. *Am J Clin Oncol*. 2017; 40(5):451-457.

519. Abebe M, Eshetie S, Tessema B. Prevalence of sexually transmitted infections among cervical cancer suspected women at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, North-west Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):378.
520. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, Afsar OZ, LaMontagne DS, Mosina L, Contreras M, Velandia-González M, Pastore R, Gacic-Dobo M, Bloem P. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med.* 2021; 144:106399.
521. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med.* 2008 Jun 17;5(6):e132.
522. Campos NG, Sharma M, Clark A, Lee K, Geng F, Regan C, et al. The health and economic impact of scaling cervical cancer prevention in 50 low- and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(suppl 1):47-56.
523. Bonanni P, Levi M, Latham NB, Bechini A, Tiscione E, Lai P, Panatto D, Gasparini R, Boccalini S. An overview on the implementation of HPV vaccination in Europe. *Hum Vaccin.* 2011; 7 Suppl:128-35.
524. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet.* 1987; 1(8544):1247-9.
525. Sasieni P, Cuzick J, Farmery E. Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales. *Lancet.* 1995; 346(8989):1566-1567.
526. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet.* 2004 Jul 17-23;364(9430):249-256.
527. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S, Sparén P. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ.* 2012; 344:e900.
528. Zucchetto A, Ronco G, Giorgi Rossi P, Zappa M, Serraino D; IMPATTO CERVICE Working Group. Re: lead time and down-staging in the survival of cervical cancer cases detected by screening. *Prev Med.* 2013 Oct;57(4):404-405.
529. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer.* 2016; 115(9):1140-1146.

530. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2640-2648.
531. Arbyn M, Antoine J, Mägi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, Valerianova Z, Bray F, Weiderpass E. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer*. 2011;128(8):1899-1907.
532. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013; 49(15):3262-3273.
533. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*. 2015; 51(8):950-968.
534. Campos NG, Sharma M, Clark A, Lee K, Geng F, Regan C, Kim J, Resch S. The health and economic impact of scaling cervical cancer prevention in 50 low- and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017; 138 Suppl 1:47-56.
535. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, Ronco G, Dillner J, Lehtinen M, Petry KU, Poljak M, Kjaer SK, Meijer CJ, Garland SM, Salmerón J, Castellsagué X, Bruni L, de Sanjosé S, Cuzick J. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(2):119-132.
536. Tew WP. Ovarian cancer in the older woman. *J Geriatr Oncol*. 2016; 7(5):354–361.
537. Ilic M, Ilic I. Gynaecological cancer mortality in Serbia, 1991-2010: a joinpoint regression analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(1):157-162.
538. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13(9):946-956.
539. Chang ET, Canchola AJ, Lee VS, Clarke CA, Purdie DM, Reynolds P, Bernstein L, Stram DO, Anton-Culver H, Deapen D, Mohrenweiser H, Peel D, Pinder R, Ross RK, West DW, Wright W, Ziogas A, Horn-Ross PL. Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control*. 2007;18(1):91-103.

540. Cottreau CM, Ness RB, Kriska AM. Physical activity and reduced risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(4):609-614.
541. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, Qi SF, Du P, Liu DW, Tian QB. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2015; 45(12):1107-1115.
542. Huang J, Huang JLW, Wang J, Chung VCH, Wong MCS. Metabolic syndrome and risk of cancer in Chinese populations: A systematic review and meta-analysis in 57,260 individuals. *Lancet.* 2018; 392: S15.
543. Lee JE, Nam CM, Lee SG, Park S, Kim TH, Park EC. The health burden of cancer attributable to obesity in Korea: a population-based cohort study. *Cancer Res Treat.* 2019; 51:933–40.
544. Shi J, Liu B, Wang H, Zhang T, Yang L. Association of metformin use with ovarian cancer incidence and prognosis: a systematic review and metaanalysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29:140–6.
545. Reljić A, Čukelj P, Tomašković I, Ružić B, Šekerija M. Epidemiology of Prostate Cancer in Croatia - Situation and Perspectives. *Acta Clin Croat.* 2018; 57(Suppl 1): 27-34.
546. Šekerija M, Sekulić K. Trends in prostate cancer incidence (1968-2013) and mortality (1960-2014) in Croatia: A joinpoint regression analysis. ENCR Scientific Meeting and General Assembly 2016. Dostupno na: http://www.encr.eu/images/docs/Conference_2016/Poster_presentations/A11_Sekerija_poster_ENCR2016.pdf. (Datum pristupa 30.04.2024).
547. Ilic M, Ilic I. Prostate cancer mortality in Serbia, 1991-2010: a joinpoint regression analysis. *J Public Health (Oxf).* 2016; 38(2):e63-7
548. Wang F, Wang C, Xia H, Lin Y, Zhang D, Yin P, Yao S. Burden of Prostate Cancer in China, 1990-2019: Findings From the 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:853623.
549. Spanjol J, Marčić A, Cicvarić T, Valencić M, Oguić R, Tadin T, et al. Epidemiology of prostate cancer in the mediterranean population of Croatia--a thirty-three year retrospective study. *Coll Antropol.* 2007; 31(1):235-9.
550. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2018; 102(2):199-214.

551. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(9): 883-895.
552. Pinsky PF, Black A, Daugherty SE, Hoover R, Parnes H, Smith ZL, et al. Metastatic prostate cancer at diagnosis and through progression in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer*. 2019; 125(17):2965-2974.
553. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) (published correction appears in *Eur Urol*. 2022; 81(2):e52). *Eur Urol*. 2020; 77(6):713-724.
554. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008; 149:185-91.
555. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U. S Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012; 157:120–34.
556. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Clin Oncol*. 2015; 33:2416–23.
557. Zargar H, van den Bergh R, Moon D, Lawrentschuk N, Costello A, Murphy D. The impact of the United States Preventive Services Task Force (USPTSTF) recommendations against prostate-specific antigen (PSA) testing on PSA testing in Australia. *BJU Int*. 2017; 119:110–5.
558. de Carvalho TM, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ. Comparative effectiveness of prostate cancer screening between the ages of 55 and 69 years followed by active surveillance. *Cancer*. 2018; 124(3):507-513.
559. Jemal A, Culp MB, Ma J, Islami F, Fedewa SA. Prostate Cancer Incidence 5 Years After US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113:64–71.
560. Kensler KH, Pernar CH, Mahal BA, Nguyen PL, Trinh QD, Kibel AS, et al. Racial and Ethnic Variation in PSA Testing and Prostate Cancer Incidence Following the 2012 USPSTF Recommendation. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113:719–26.

561. Nyame YA, Gulati R, Tsodikov A, Gore JL, Etzioni R. Prostate-Specific Antigen Screening and Recent Increases in Advanced Prostate Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5:pkaa098
562. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, D'Amico AV, Davis BJ, Desai N, Dorff T, Eastham JA, Farrington TA, Gao X, Horwitz EM, Ippolito JE, Kuettel MR, Lang JM, McKay R, McKenney J, Netto G, Penson DF, Pow-Sang JM, Reiter R, Richey S, Roach III M, Rosenfeld S, Shabsigh A, Spratt DE, Teply BA, Tward J, Sheard DA, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19(2):134-143.
563. Prostate Cancer Working Group of Genitourinary Cancer Committee in Chinese Anti-Cancer Association. China consensus of prostate cancer screening. *China Oncol.* 2021; 31:435–440.
564. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018; 319:1901–1913.
565. Callender T, Emberton M, Morris S, Pharoah PDP, Pashayan N. Benefit, Harm, and Cost-effectiveness Associated With Magnetic Resonance Imaging Before Biopsy in Age-based and Risk-stratified Screening for Prostate Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(3):e2037657.
566. Talala K, Walter S, Taari K, Tammela TLJ, Kujala P, Auvinen A. Screening history and risk of death from prostate cancer: a nested case-control study within the screening arm of the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (FinRSPC). *Cancer Causes Control.* 2023.
567. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer.* 2018; 124:2801–2814.
568. Braga SFM, de Souza MC, Cherchiglia ML. Time trends for prostate cancer mortality in Brazil and its geographic regions: An age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol.* 2017; 50(Pt A):53-9.
569. Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX de, Curado MP, Mooney M, et al. Magnitude and variation of the burden of cancer mortality in Brazil and Federation Units, 1990 and 2015. *Braz J Epidemiol.* 2017; 20(Suppl 01(Suppl 01):102-15.

570. Silva GAE, Jardim BC, Ferreira V de M, Junger WL, Girianelli VR. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. *Rev Saude Publica*. 2020; 54:126.
571. Darcey E, Boyle T. Tobacco smoking and survival after a prostatecancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Cancer TreatRev*. 2018; 70:30-40.
572. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. 2017; 71:96-108.
573. Liu X, Jiang J, Yu C, Wang Y, Sun Y, Tang J, et al. Secular trends in incidence and mortality of bladder cancer in China, 1990-2017: A joinpoint and age period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019; 61:95-103.
574. Bitiņa-Barlote Ē, Plonis J, Cauce V, Vjaters E, Gardovskis J, Miklaševičs E, et al. Bladder cancer trends in Latvia during 1990–2017: incidence, mortality, and survival rates. *Cent European J Urol*. 2021; 74:14-23.
575. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int*. 2010;105: 300-308.
576. Noon A, Albertsen P, Thomas F, Rosario DJ, Catto JW. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer*. 2013; 108:1534-1540.
577. World Health Organization. Prevalence of tobacco smoking Internet Geneva (CH): World Health Organization; 2016. Age-standardized prevalence of current tobacco smoking among persons aged 15 years and older (%), 2015; 2016 cited 2024 Jan 30. Dostupno na:http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/tobacco/use/atlas.html
578. General population survey on substance use in Montenegro 2017: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_261864_EN_2-%20Final%20Report%20GPS%20Montenegro%202017.pdf
579. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018; 392:1923–1994.

580. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007; 178:2314-2330.
581. Jain K, Datta C, Sengupta M, Pal DK, Chatterjee U. Quest to develop a standard screening method for urothelial carcinoma using liquid-based cytology (The Paris System) and CK20. *Indian J Pathol Microbiol*. 2023; 4:4:720-726.
582. Beukers W, van der Keur KA, Kandimalla R, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Boormans JL, et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol*. 2017; 197:1410.
583. Critelli R, Fasanelli F, Oderda M, Polidoro S, Assumma MB, Viberti C, et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget*. 2016; 41:67435-67448.
584. Van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, Boogaard MW, Nijsen Y, van der Keur KA, et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective study (CEFBU). *Eur Urol*. 2009; 3:659-667.
585. Na YQ YZ, Sun YH, Sun G editors. Guidelines on Urology in China. 2014.
586. C, Guan Y, Li H, Chen W, Zhu G. Urologic cancer in China *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 6:497–501.
587. Mieno MN, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M. Accuracy of death certificates and assessment of factors for misclassification of underlying cause of death. *J Epidemiol*. 2016; 26:191–198.
588. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: An assessment of the global status of cause of death data. *Bull. World Health Organ*. 2005. 83: 171–177.

BIOGRAFIJA MIRJANA NEDOVIĆ VUKOVIĆ

Mirjana Nedović Vuković je rođena 10. 04. 1980. godine u Bijelom Polju, gdje je završila osnovnu školu kao đak generacije i gimnaziju kao Luča A. Nakon srednje škole upisuje Medicinski fakultet i stiče zvanje doktora medicine 2007. godine. Specijalizaciju iz medicinske statistike i informatike je završila na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2014. godine, a 2016. početno istraživanje u okviru doktorskih studija na Medicinskom fakultetu u Podgorici na temu „Prednosti joinpoint regresione analize u odnosu na jednostavnu linearnu regresiju na primjeru analize trenda mortaliteta od raka pluća u Crnoj Gori za period 1990-2009. ”

Svoj radni angažman je započela 2008. godine u Domu zdravlja Podgorica kao ljekar pripravnik, a od 2010. godine je zaposlena u Institutu za javno zdravlje Crne Gore gdje trenutno obavlja funkciju direktorke Centra za evidenciju podataka i istraživanja u oblasti javnog zdravlja. Od 2018. angažovana je i kao stručni saradnik na Medicinskom fakultetu u Podgorici, odsjek Visoka medicinska škola, na predmetu Metodologija istraživanja u zdravstvenoj njezi sa statistikom i informatikom za osnovne studije i Osnovi metodologije istraživanja u zdravstvu sa informatikom za master studije.

Kontinuirano se bavi metodologijom naučnog istraživanja i kao specijalista medicinske statistike i informatike sprovela je statističke analize brojnih istraživanja iz različitih oblasti medicine, a bila je saradnik i na nekoliko nacionalnih naučno-istraživačkih projekata. Kao značajno iskustvo izdvaja učešće u međunarodnom projektu „Razvoj i implementacija metakognitivnih modula zasnovanih na problemima u kursevima kombinovanog učenja medicinskih nauka”. Istraživački interesi su joj uglavnom vezani za medicinske nauke, medicinsku statistiku i informatiku i javno zdravlje.

Objavila je nekoliko autorskih i koautorskih radova indeksiranih u bazama SCI I SCIE liste. U sklopu istraživanja doktorske disertacije pripremila je više od deset radova, od kojih je 8 već objavljeno, a recenziju čeka 4 rada.

BIBLIOGRAFIJA MIRJANA NEDOVIĆ VUKOVIĆ

Radovi prihvaćeni za objavu ili objavljeni u cjelini u međunarodnim časopisima indeksiranim u bazama SCI, SCIE, ESCI, SSCI, ACHI:

1. Brigita Smolović, Miloš Lukić, Marina Jakšić, Stefan Bojović, **Mirjana Nedović Vuković**. The Aftermath of Covid-19: Has the Pandemic Worsened Health-Related Quality of Life of Patients with a more aggressive course of Inflammatory Bowel Disease?. *Gastroenterology Review*. 2024. eISSN: 1897-4317 ISSN: 1895-5770 -prihvaćen za objavu
2. **Vuković MN**, Jakšić M, Smolović B, Golubović M, Laušević D. Colorectal cancer mortality trend analysis in Montenegro from 1990 to 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Aug 23;103(34):e39402. doi: 10.1097/MD.00000000000039402. ISSN: 0025-7974 / 1536-5964.
3. **Nedović Vuković M**, Jakšić M, Smolović B, Lukić M, Bukumirić Z. Trends in oesophageal cancer mortality in Montenegro, 1990-2018. *Eur J Public Health*. 2024 Aug 1;34(4):833-838. doi: 10.1093/eurpub/ckae080. ISSN: 1101-1262, 1464-360X.
4. **Vuković MN**, Jakšić M, Stojanović D, Smolović B. Time trends in liver cancer mortality rates in Montenegro from 1990 to 2018. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 May 1;36(5):622-627. doi: 10.1097/MEG.0000000000002736. Epub 2024 Mar 4. ISSN: 0954-691X, 1473-5687.
5. **Nedović Vuković M**, Jakšić M, Smolović B, Lukić M, Bukumirić Z. Trends in gastric cancer mortality in Montenegro, 1990 - 2018: joinpoint regression. *Oncology*. 2024 Feb 19;102:880–888. doi: 10.1159/000537739. ISSN: 0030-2414, 1423-0232.
6. Popovic K, Miladinović M, Vučković L, **Nedović -Vuković M**. Rare benign lung tumours presenting with high clinical suspicion for malignancy: a case series and review of the literature. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2023;61(2):130-142. doi: 10.5603/FHC.a2023.0011. ISSN: 0239-8508.
7. Lalatović N, Pantović S, **Nedović-Vuković M**, Kostić M. Risk Factors for Potential Drug-Drug Interactions in Outpatients with Dyslipidemia. *Iran J Public Health*. 2023 Jul;52(7):1466-1475. doi: 10.18502/ijph.v52i7.13248. ISSN: 2251-6085, 2251-6093.
8. **Nedović-Vuković M**, Laušević D, Vučković L, Bukumirić Z. Trend of breast cancer mortality in Montenegro, 1990-2018 - Joinpoint regression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Jun;26(11):3849-3857. doi: 10.26355/eurrev_202206_28952. ISSN: 1128-3602.

9. Duborija Kovačević N, Djapić J, **Nedović Vuković M**, Bešović Ž. Point-prevalence survey on drug shortage characteristics in a developing country with a very small pharmaceutical market. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2021; 78 (5), 731–739. doi: 10.32383/appdr/142777 ISSN: 0001-6837, 2353-5288.
10. Đuričković M, Martinović M, Martinović M, Jaksic M **and Nedović-Vukovic M**. The state of oral health in children with increased body weight in Montenegro. *Progress in Nutrition*. 2021; Vol. 23, N. 4: e2021208. doi: 10.23751/pn.v23i4.11658. ISSN: 1129-8723
11. Smolovic B, Lukic M, Bojovic S **and Nedović-Vukovic M**. Inflammatory bowel disease and depressive symptoms: the prevalence and factors associated with depression in patients with inflammatory bowel disease on intravenous biological therapy - single center experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jun;25(11):4008-4016. doi: 10.26355/eurrev_202106_26042. ISSN: 1128-3602
12. Jaksic M, Martinovic M, Gligorovic-Barhanovic N, Antunovic T **and Nedovic-Vukovic, M**. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 34(3), 301-309. doi: 10.1515/jpem-2020-0447. ISSN: 0334-018X, 2191-0251.
13. Mijović G, Čizmović L, **Nedović Vuković M**, Stamatović S, Lopičić M. Antibiotic Consumption in Hospitals and Resistance Rate of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Montenegro. *Acta Clin Croat*. 2020 Sep; 59(3): 469–479. doi: 10.20471/acc.2020.59.03.11 ISSN: 0353-9466, 1333-9451.
14. Jaksic M, Martinovic M, Gligorovic-Barhanovic N, Vujacic A, Djurovic D **and Nedovic-Vukovic M**. Association between inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc with pre-obesity and obesity in school children from the city of Podgorica, Montenegro. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Sep 25;32(9):951-957. doi:10.1515/jpem-2019-0086. ISSN: 0334-018X, 2191-0251.
15. **Nedović-Vuković M**, Laušević D, Ljaljević A, Golubović M, Trajković G. Lung cancer mortality in Montenegro, 1990 to 2015. *Croat Med J*. 2019 Feb 28; 60 (1):26-32. doi: 10.3325/cmj.2019.60.26. ISSN: 0353-9504, 1332-8166.
16. Prelevic V, Radunovic D, Antunovic T, Ratkovic M, Gligorovic-Bahranovic N, Gledovic B, Vujosevic S, **Nedovic-Vukovic M**, Basic-Jukic N. Increased Serum Level of IGF-1 Correlates With Better Cognitive Status in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2018 Apr;22(2):118-123. doi: 10.1111/1744-9987.12610. ISSN: 1744-9979, 1744-9987.

17. Đurović D, Milisavljević B, **Nedović-Vuković M**, Potkonjak B, Spasić S, Vrvic M. Determination of Microelements in Human Milk and Infant Formula Without Digestion by ICP-OES. *Acta Chim Slov*. 2017 Jun;64(2):276-282. doi: 10.17344/acsi.2016.2582. ISSN: 1318-0207, 1580-3155.
18. Samardžić M, Popović N, Terzić N, Popović-Samardžić M **and Nedović-Vuković M**. Rising incidence of childhood type 1 diabetes in Montenegro. *Srp Arh Celok Lek*. 2016 Jul-Aug;144(7-8):408-12. doi: 10.2298/SARH1608408S ISSN: 0370-8179, 0370-8179.
19. Mugoša B, Đurović D, **Nedović-Vuković M**, Barjaktarović-Labović S, Vrvic M. Assessment of Ecological Risk of Heavy Metal Contamination in Coastal Municipalities of Montenegro. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Mar 31;13(4):393. doi: 10.3390/ijerph13040393. ISSN: 1661-7827

Radovi objavljeni u cjelosti indeksirani u drugim bazama:

1. Jakšić M, Martinović M, **Nedovic Vukovic M**. Targeting Copper Dyshomeostasis as a Pathophysiological Basis of Childhood Obesity: Latest Facts. *J. Pediatr. Rev*. 2024; 12(1): 73-78. doi: 10.32598/jpr.12.1.1157.1. ISSN: 2322-4398, 2322-4401.
2. **Nedovic Vukovic M**, Terzic Z, Golubovic M, Bojic M, Bukumiric Z. Mortality trend of cutaneous melanoma in Montenegro from 1990-2018. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 May;28(9):3463-3472. doi: 10.26355/eurrev_202405_36192. ISSN: 1128-3602.
3. Martinovic MB, Jaksic MZ, Spahic ES, Lukic MZ **and Nedovic-Vukovic MM**. Physical Activity and Nutritional Status of Schoolchildren in Montenegro. *Sport Mont*. 2021; 19(1), 65-70. doi: 10.26773/smj.210216. ISSN: 1451-7485, 2337-0351.
4. Samardžić M, Martinović M, **Nedović-Vuković M**, Popović-Samardžić M. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in Montenegro: a shift toward younger age at disease onset. *Acta Clin Croat*. 2016 Mar;55(1):63-8. doi: 10.20471/acc.2016.55.01.10. ISSN: 0353-9466, 1333-9451.

Radovi objavljeni u formi apstrakta u međunarodnim časopisima:

1. V Ramcilovic, M Santric Milicevic, A Ljaljevic, **M Nedovic-Vukovic**, S Catic. How undergraduate students perceive the health professionals' role in smoking control in Montenegro. *European Journal of Public Health*, 2016. 26 (suppl_1), ckw174. 146

2. A Djogo, S Medenica, T Vujovic, **MN Vukovic**. Influence of statin therapy on the production of steroids in hypertensive men in elder age. *GIORNALE ITALIANO DI OSTRETRICIA E GINECOLOGIA*. 2016. 38 (1), 78-78.
3. Bozidarka Rakocevic, Sanja Medenica, Olivera Bojovic, Boban Mugosa, **Mirjana Nedovic-Vukovic**, Anita Grgurevic. Knowledge about tuberculosis among doctors in primary healthcare institutions in Montenegro. *European Respiratory Journal*. 2015 46: PA1522; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA1522

Kongresi:

1. Danilo Anđelić, Marija Radević, Jelena Radusinović, Ljiljana Vučković, **Mirjana Vuković Nedović**. Comparison of HER2 status in breast cancer in core needle biopsy and surgical specimens. 5 th International Medical Students Congress. 20-22nd February 2020, Sarajevo.
2. Marina Jakšić, Milica Martinović, **Mirjana Nedović Vuković**, Povezanost antropometrijskih, lipidnih i inflamatornih parametara kod pregdojane i gojazne djece u Podgorici. Druga zajednička konferencija endokrinologa Crne Gore i Srbije, Budva, 10-13 Oktobar, 2019.
3. **Nedović-Vuković Mirjana**, Terzić Nataša, Palibrk Marija and Jakšić Marina. Underreporting of external cause in Montenegro Hospital Discharge Database, data for 2018 year. “53. Dani Preventivne medicine”, 24-27. September 2019. Niš, Srbija
4. Duborija-Kovačević Nataša, Popović Mitar, **Nedović-Vuković Mirjana**, Šahmanović Benida, Ašanin Bogdan. Farmakološke karakteristike i regulatorni status deficitarnih lekova u crnogorskim opštim bolnicama tokom jednogodišnjeg perioda - mogu li se identifikovati faktori rizika. 14. Kongres farmakologa i 4. Kongres kliničke farmakologije Srbije sa međunarodnim učešćem, Novi Sad 18-21 septembra 2019
5. Aleksandar Djogo, Djordje Krnjević, Lidija Injac, **Mirjana Vuković**, Teodora Vujović. The impact of the androgen steroids level on cognitive function in climacteric women. The 15th world congress menopause Health Health Matters. 28 September – 1 October, 2018. Prague, Czech Republic.
6. Gordana Mijovic, Lopacic M, **Nedovic-Vukovic M**. Antimicrobial resistance vs. Antimicrobial consumption –experience in Montenegro. Internacionalni kongres “52. Dani Preventivne medicine”. 25-28. September 2018. Niš, Srbija.

7. Djogo A, **Vuković M**, Krnjević D, Borožan S, Vujović S. Influence of the level of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) on the body weight of the climacteric women. The 18th WORLD CONGRES GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY. 7-10 MARCH 2018, FLORENCE, ITALY.
8. V Ramcilovic M Santric Milicevic A Ljaljevic **M Nedovic-Vukovic S** Catic. How undergraduate students perceive the health professionals' role in smoking control in Montenegro. 9th European Public Health Conference. 9-12 November, 2016. Beč, Austrija.
9. Aleksandar Djogo, Sanja Medenica, Teodora vujović, **Mirjana Vuković**. Influence of statin therapy on steroid production in hypertensive older men. The 17th WORLD CONGRES GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY. 2-5 MARCH 2016, FIRENZE, ITALY.
10. Vilnerina Ramčilović, **Mirjana Nedović Vuković**, Agima Ljaljević, Sabina Čatić. Izloženost sekundarnom duvanskom dimu studenata medicinskih grana univerziteta u Crnoj Gori. Treći kongres socijalne medicine, 7-9. October 2015. Zlatibor, Srbija
11. Bozidarka Rakocevic, Sanja Medenica, Olivera Bojovic, Boban Mugosa, **Mirjana Nedovic Vukovic**, Anita Grgurevic. Knowledge about tuberculosis among doctors in primary health care institutions in Montenegro. Amsterdam 2015 ERS International Congress

Izjava o autorstvu

Potpisana: dr med Mirjana Nedović Vuković

Broj indeksa/upisa: 4/2009

IZJAVLJUJEM

da je doktorska disertacija pod naslovom:

**PRIMJENA REGRESIONIH MODELA U ANALIZI TRENDIA UMIRANJA OD
MALIGNIH NEOPLAZMI U CRNOJ GORI, 1990-2018. GODINE**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija ni u cjelini ni u djelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih ustanova visokog obrazovanja,
- da su rezultati korektno navedeni, i
- da nijesam povrijedio/la autorska i druga prava intelektualne svojine koja pripadaju trećim licima.

Potpis doktoranda

Mirjana Nedović Vuković

U Podgorici, 02.12. 2024.god.

Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: dr med Mirjana Nedović Vuković

Broj indexa/upisa: 4/2009

Studijski program: Medicina

Naslov rada: **PRIMJENA REGRESIONIH MODELA U ANALIZI TREND
UMIRANJA OD MALIGNIH NEOPLAZMI U CRNOJ GORI, 1990-2018.GODINE**

Mentor: Prof. dr Zoran Bukumirić

Komentor: Prof.dr Dragan Laušević

Potpisana: Mirjana Nedović Vuković

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predao/a za objavljivanje u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore.

Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje mojih ličnih podataka u vezi sa dobijanjem akademskog naziva doktora nauka, odnosno zvanja doktora umjetnosti kao što su ime i prezime, godina i mjesta rođenja, naziv disertacije i datum odbrane rada.

Potpis doktoranda

Mirjana Nedović Vuković

U Podgorici, 02.12. 2024.god.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore pohrani moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**PRIMJENA REGRESIONIH MODELA U ANALIZI TRENDNA UMIRANJA OD
MALIGNIH NEOPLAZMI U CRNOJ GORI, 1990-2018.GODINE**

koja je moje autorsko djelo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative commons) za koju sam se odlučio/la

1. Autorstvo
- 2. Autorstvo – nekomercijalno**
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jedno od šest ponuđenih licenci, kratak opis licence dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

Stjepan Nedović Vukoman

U Podgorici, 02.12. 2024.god.