

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nevenka N. Pavlović

**Ispitivanje prostorne distribucije obolevanja
od raka grlića materice kreirane pomoću
Geografskog informacionog sistema**

Doktorska Disertacija

Beograd, 2018. godine

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Nevenka N.Pavlović

**Study of spatial distribution of cervical
cancer incidence created
by Geographical information system**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR:

Prof. dr Ljiljana Marković-Denić, epidemiolog redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Vesna Kesić**, ginekolog-akušer, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

2. **Prof. dr Nataša Maksimović**, epidemiolog, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

3. **Prof. dr Igor Miljanović**, redovni profesor na Rudarsko-geološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Izrazi zahvalnosti

Veliku zahvalnost dugujem pre svega svojoj mentorki prof. dr Ljiljani Marković- Denić. Njena podrška u stručnom, ljudskom i kolegijalnom smislu, bila mi je u svakom trenutku dragocena i ohrabrujuća, da zajedno istrajemo u naporima da se teza uradi i dovede do kraja.

Želim posebno da se zahvalim prof. dr Igoru Miljanoviću na velikoj pomoći, brojnim konsultacijama i savetima koji su mi omogućili da uđem u ovu novu istraživačku oblast.

Zahvalna sam prof. dr Vesni Kesić i prof. dr Nataši Maksimović na razumevanju i korisnim stručnim savetima prilikom izrade disertacije.

Zahvaljujem se mojoj direktorki, prof.dr Dušici Matijević koja mi je pružila punu podršku i omogućila nesmetan rad na izradi disertacije.

Iskrenu se zahvaljujem svojim kolegama i saradnicima iz Gradskog zavoda za javno zdravlje Beograd, na razumevanju i pomoći tokom izrade teze.

Zahvaljujem se mojoj porodici koja je uvek uz mene, a posebno mojoj majci na bezrezervnoj ljubavi i podršci.

Beograd, jul 2018.

Sažetak

Uvod. Rak grlića materice (RGM) pripada grupi pet najčešćih malignih tumora kod žena u Beogradu. Ciljevi ove studije su bili: sagledavanje potpunosti podataka o registrovanim slučajevima obolevanja od RGM u odnosu na uzrast, mesto stanovanja i ekonomsku aktivnost; prikazivanje rezultata primene Geografskog informacionog sistema (GIS) u sagledavanju prostorne distribucije obolevanja od RGM.

Metod. U ovoj studiji primenjen je deskriptivni epidemiološki metod i tehnologije GIS-a. Uključeni su svi slučajevi RGM kod žena starijih od 15 godine u Beogradu u periodu 2000-2014.god. Izvor podataka o obolelima od RGM bio je Registar za rak u Beogradu. Podaci o proceni obezbeđenosti ginekološke zaštite i obuhvata preventivnim ginekološkim pregledima preuzeti su iz Godišnjih izveštaja o izvršenju plana rada Službe za zdravstvenu zaštitu žena beogradskih domova zdravlja. Izračunate su nestandardizovane uzrasno-specifične stope i standardizovane stope incidencije, prema podacima popisa iz 2002. i 2011. i proceni broja stanovnika Republičkog zavoda za statistiku za međupopisne godine. Urađena je indirektna standardizacija stope incidencije, standardni incidentni odnos (SIR) za svaku opštinu Beograda. Kretanje stopa prikazano je linearnim trendovima. Obezbeđenost je izražena kroz broj žena po jednom ginekologu (6500/1) u odnosu na ukupnu populaciju žena starijih od 15 god. opštine na kojoj se nalazi dom zdravlja. Korišćeni su i podaci o broju poseta ginekologu na dnevnom nivou (mera izvršenja je 30 poseta). Posmatran je obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima, pristupačnost ginekološke zdravstvene zaštite (izrađena kao razdaljina od adrese stanovanja obolelih do najbliže ginekološke ordinacije). Primenom tehnologija GIS-a razvijene su prostorne baze podataka i kreirana je kartografska osnova za izvođenje prostorne analize. Korišćene su tehnike: prostorno preklapanje objekata analize kombinovanjem slojeva mapa sa različitim sadržajima; osnovne transformacije i analize podataka; postavljanje upita i generisanje izveštaja po upitima; reklasifikacija, spajanje i druge operacije na objektima; formiranje bafera oko objekata; međusobno upoređivanje objekata analize. Prostorna distribucija RGM je procenjivana i analizirana korišćenjem prosečne razdaljine mesta stanovanja obolelih od ginekološke ordinacije pomoću *Global Average Nearest-Neighbor Distance* (ANN) i point pattern analize, a za mapiranje podataka SIR-a aktuelni open source GIS alat QGIS v.3.0. Detekcija klastera je obavljena primenom diskretnog Poisson-ovog modela, a ispitivanje promene prostornih obrazaca primenom prostorno-vremenskog permutacionog modela pomoću SaTScan sofvera v.9.6. Globalno ispitivanje grupisanja testirano je metodom globalne autokorelacije u tri

ravnomerna petogodišnja intervala, primenom programa GeoDa v.1.12.1. Za procenu prostornog odnosa varijabli sličnih vrednosti korišten je Moranov indeks (MI). Ispitivanje uticaja nezavisnih varijabli urađeno je primenom hijerarhijskog linearnog modela (ANOVA).

Rezultati. U periodu 2000-2014.godine prosečna nestandardizovana stopa incidencije RGM iznosila je 37,6/100.000 i bila je najviša u 2001, a najniža u 2012. godini. Postoji trend opadanja sirove stope incidencije, koji nije statistički značajan ($p=0,434$). Uzrasno specifične stope incidencije u posmatranom periodu su rasle sa uzastom, najviše vrednosti su dostignute u uzrastu 50-54 godine života. Prosečan SIR za sve beogradske opštine u studijskom periodu iznosio je 1,39 i bio je malo viši u opštinama užeg gradskog jezgra (1,040) u odnosu na ostale gradske opštine (1,037), ali bez statističke značajnosti. Značajno viši SIR zapažen je u opštini Savski venac (SIR=2,01, 95% CI=1,42-2,59), Sopot (SIR=1,84, 95% CI=1,25-2,43) i Voždovac (SIR=1,14, 95% CI=1,05-1,24), dok je značajno najniži zabeležen u opštini Stari grad (SIR=0,49, 95% CI=0,26-0,72).

Najveća gustina novoobolelih uočena je u centralnim delovima svih opština i odgovara gustini mreže saobraćajnica u naseljenim delovima opština. Oko 70% ispitanica stanovalo je u vreme postavljanja dijagnoze RGM na udaljenosti od 1,67 km od ginekološke službe u domovima zdravlja, a 81,4% unutar bafera od 3,5 km od navedenih zdravstvenih ustanova. Sagledavanjem grupisanja obolelih, detekovan je jedan klaster sa 6 lokacija na opštinama Savski venac, Voždovac, Vračar, Rakovica, Palilula i Čukarica ($p=0,015$). Primenom prostorno-vremenskog permutacionog modela, uočena su dva klastera. Prvi, sa lokacijama na opštinama Mladenovac i Sopot u 2010. godini ($p=0,0025$) i drugi, sa lokacijama na opštinama Savski venac, Voždovac, Vračar i Rakovica u 2001. godini ($p=0,025$).

Testiranje globalog prostornog grupisanja ukazalo je na pozitivnu autokorelaciju za interval 2000-2004.godine (MI=0,190, SD=0,005, $p=0,06$) i negativnu autokorelaciju bez statističke značajnosti za druga dva intervala. Lokalni Moranov indeks pokazao je grupisanje visokih vrednosti SIR-a (high-high) na teritoriji opštine Voždovac ($p=0,05$) i Savski venac ($p=0,01$), kao i da su dve opštine bile okružene vrednostima SIR-a suprotnih veličina: Barajevo (high-low) ($p=0,05$) i Stari grad (low-high) ($p=0,05$).

U odnosu na obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite uočena su manja odstupanja od standarda za ustanove primarne zdravstvene zaštite. Zabeležen je statistički značajan pad dnevne opterećenosti ginekologa u opštinama Novi Beograd ($p=0,029$), Rakovica ($p<0,001$) i Čukarica ($p<0,001$). Među opštinama šireg gradskog područja uočena je veća dnevna

opterećenost ginekologa u prva dva studijska intervala u Lazarevcu, Obrenovcu i Barajevu, i statistički značajan pad dnevne opterećenosti u Barajevu ($p=0,009$) i Obrenovcu ($p<0,001$). Registrovan je nizak obuhvat preventivnim pregledima tokom celog studijskog perioda (27,9%), a u periodu 2010-2014. godine pad obuhvata i do 10%.

Analizom varijanse u hijerhijskom linearnom modelu utvrđena je statistička značajnost samo za uticaj dnevne opterećenosti ginekologa na varijabilitet SIR-a ($F=3,45$ $p=0,04$).

Zaključak. Rezultati studije sugerišu da primena GIS-a i testova prostorne analize omogućavaju obradu podataka registra za rak na nov, unapređen način, mogu da doprinesu lakšem otkrivanju obrazaca prostorne distribucije bolesti i uočavanju područja na kojima je potrebno poboljšati programe prevencije.

Ključne reči: rak grlića materice, incidencija, potpunost podataka, prostorna distribucija, GIS, obezbeđenost, dostupnost zdravstvene službe, preventivni pregledi

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

Summary

Introduction. Cervical cancer (CC) is among the five most common carcinoma in women in the Belgrade area. The goals of this study were to perceive completeness of cancer register data in relation to age groups, place of residence and economic activity for registered cases of CC; to present results of applying Geographic Information System functions (GIS) in consideration of spatial distribution of CC.

Methods. In this study were applied a descriptive epidemiological method and GIS technology. The study included cases of CC registered among inhabitants of Belgrade older than 15 years, diagnosed during the period 2000-2014 (International classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 10th revision, code C53). The source of data was database for the Population Cancer Registry for Belgrade. Data of the provision of gynecological health care, including the daily workload of gynaecologist as a accessibility of healthcare use, coverage of preventive gynecological examination at the primary health care level were taken from the Annual report on the plan of work of the Women's Health Belgrade Primary Health Care Centers (PHCCs) for 2000-2014. We used proportions, crude, indirect standardized incidence ratio (SIR) and age-specific incidence rates per 100,000 female inhabitants. Crude and age-specific incidence rates were calculated using census data (2002 and 2011) and estimation of the number of inhabitants of Republic institute for statistics of RS for years outside of the census years. The incidence rates of CC during the observed period are shown by linear trends.

Provision of gynecological health care is expressed through the number of women per one gynecologist (6500/1) among the total adult female population (age 15 and over at the municipality of the PHCC), and interpreted according to the Rulebook for providing health services in healthcare institutions. Daily workload of gynecologist is expressed through the number of visits to the gynaecologist on a daily level (the measure is 30 visits/day/gynecologist). The coverage of preventive gynecological examinations is expressed as a percentage of the female population (25 years of age and older from the municipality where the PHCC is located), which performed a systematic examination for the early detection of CC.

Maps of CC density and maps of the distribution of gynecological practices at PHCCs were generated through the process of geocoding, using the precise data on residence at the time of diagnosis and the addresses of gynecological practices in period 2000-2014. GIS techniques used in the spatial analysis were: visualization, overlay analysis, buffer analysis and query.

For evaluation and analysis of spatial distribution using average distance, distribution of cases and gynecological practices at PHCCs, and mapping standardized rates were used Global Average Nearest-Neighbor Distance (ANN), point pattern analysis and QGIS v3.0. Spatial accessibility of gynecological health care is examined as the geographical distance of the registered cases to the nearest gynecological practice in the municipality of residence at the time of established diagnosis (1.67km-20 minutes walking distance).

The discrete Poisson model and retrospective space-time permutation model were used to detect spatial clusters of high risks and detect the space-time cluster distribution of CC cases (SaTScan v 9.6). The global Moran's Index was used to test for significant global autocorrelation for three equal time periods (5 years in length). The local Moran's Index was used to identify significant clustering and spatial outliers, cluster type and exact position (GeoDa v1.12.1). Hierarchical generalized linear models (HGLM) were fitted to identify significant covariates (provision of health care, accessibility, preventive examines coverage).

Results: In the period 2000-2014, were 4802 diagnosed cases of CC among the inhabitants of Belgrade. The average crude incidence rate of CC for the observed period was 37.6/100,000, the highest in 2001(52.6/100,000) and the lowest in 2012 (28.6/100,000).The trend line indicates the trend of decreasing the crude rates incidence ($y=-0.325x+689.8$), but this change in the trend was not statistically significant ($p=0.434$). Insight into the registry database for cancer of the Institute of Public Health of Belgrade, data on age at diagnosis were available for all cases of the study group, the data on the exact address of residence of 84,6%, and about economic activity for 61,9% of cases. Data on an age-specific incidence rates indicate that in most of the years of observation, the maximum value recorded in the age groups 50-54 years (70,9/100,000). Since 2004 incidence rates have been very high for all age groups over 45 years. The average SIR value during the study period for all municipalities was 1.39, slightly higher in the municipalities of central city area (1.040) than in the others municipalities (1.037), but without statistical significance. Significantly higher SIR was observed in the municipality of Savski venac (SIR=2.01, 95%CI=1.42-2.59), Sopot (SIR=1.84, 95%CI=1.25-2.43) and Voždovac (SIR=1.14, 95%CI=1.05-1.24), while the lowest was registered in municipality Stari grad (SIR=0.49, 95%CI=0.26-0.72).

GIS visualization showed higher density of cases in central part of all city municipalities. About 70% of cases lived at the time of diagnosis of CC at a minimum distance of 1.67 km from the Gynecological Service in PHCCs and 81.4% within a buffer of 3.5 km from the PHCCs. On the basis of the map of cases and spatial cluster detection test, one significant cluster was detected with locations in the municipalities Palilula, Savski venac, Voždovac,

Vračar, Rakovica and Čukarica ($p=0.015$). The analysis detected two significant space-temporal cluster areas. First in the municipalities Mladenovac and Sopot at 2010 ($p=0.0025$), and second in the municipalities Rakovica, Savski venac, Voždovac and Vračar at 2001 ($p=0.025$). Moran's Index showed borderline significant positive spatial autocorrelation of SIRs in the first time period 2000-2004 (Moran's $I=0.190$, $SD=0.005$, $p=0.06$). The Local Moran's Index showed the presence of two hotspots with spatial aggregation of high-value SIRs (high-high) in the municipalities Savski venac ($p=0.01$) and (Voždovac $p=0.05$), and two outliers in the Barajevo (high-low) ($p=0.05$) and Stari grad (low-high) ($p=0.05$), surrounded by municipalities with different values of SIRs.

In relation of the provision of gynecological health care, minor deviations from the standards for the PHCCs were observed. In relation to accessibility of healthcare use, overload or decrease in the daily workload of a gynecologists was noticed with tendency of decline. Statistically significant decrease in daily workload were observed in the municipalities Novi Beograd ($p=0.029$), Rakovica ($p<0.001$), Čukarica ($p<0.001$), Barajevo ($p=0.009$) and Obrenovac ($p<0.001$). A low coverage of preventive examinations was observed throughout the study period (up to 27.9%), and in the period 2010-2014, decline is up to 10%. HGLM was found significantly association only for gynecologist daily workloads ($F=3.45$ $p=0.04$) at period 2000-2014.

Conclusion. The results of the study suggest that the application of GIS and spatial analysis tests can provide the processing cancer registry data in a new, improved approach, contributing to easier detection of patterns of spatial distribution of the disease and easier detection of areas on which prevention programs need to be improved.

Key words: cervical cancer, incidence, completeness data, spatial distribution, GIS, accessibility, provision of health care, preventive examines.

Academic expertise: Medicine

Field of academic expertise: Epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiološke karakteristike raka grlića materice	2
1.1.1. Učestalost i rasprostranjenost u svetu i u Srbiji.....	2
1.1.2. Trend obolevanja i umiranja od raka grlića materice u svetu i u Srbiji.....	5
1.1.3. Demografske karakteristike obolelih.....	9
1.1.3.1. Uzrast	9
1.1.3.2. Rasne, etničke i socijalno-ekonomske razlike obolelih	10
1.1.4. Faktori rizika za nastanak raka grlića materice	12
1.1.4.1. Infekcija Humanim Papiloma virusom	12
1.1.4.2. Početak seksualne aktivnosti i broj partnera.....	16
1.1.4.3. Polno prenosive infekcije.....	17
1.1.4.4. Reproductivni faktori.....	17
1.1.4.5. Oralna kontracepcija	18
1.1.4.6. Duvan.....	18
1.2. Prevencija raka grlića materice	19
1.2.1. Skrining: definicija i osnovni principi.....	20
1.2.2. Uticaj skrining programa na obolevanje i umiranje od raka grlića materice.....	22
1.3. Geografski informacioni sistem (GIS)	24
1.3.1. Definicija GIS-a.....	24
1.3.2. Elementi i karakteristike GIS-a	25
1.3.3. Primena GIS-a u sistemu zdravstvene zaštite.....	26
1.3.4. Primena GIS-a u istraživanjima malignih tumora	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	32
3. METODE ISTRAŽIVANJA	33
3.1. Dizajn studije i ispitanici.....	33

3.2. Primljeni elementi Geografskog informacionog sistema	33
3.3. Statistička obrada podataka	34
4. REZULTATI.....	37
4.1. Obolevanje od raka grlića materice tokom perioda istraživanja.....	37
4.1.1. Potpunost podataka i karakteristike obolevanje u odnosu na uzrast, mesto stanovanja i ekonomsku aktivnost.....	37
4.1.2. Nestandardizovane stope incidencije raka grlića materice.....	47
4.1.3. Standardizovane stope incidencije raka grlića materice.....	56
4.2. Prostorna distribucija obolevanja od raka grlića materice primenom GIS vizualizacije	66
4.2.1. Grupisanje slučajeva obolevanja na manjim geografskim područjima	66
4.2.2. Karakteristike promena prostornih obrazaca tokom vremena istraživanja	71
4.3. Prostorna analiza	75
4.3.1. Ispitivanje slučajnosti prostornih obrazaca u odnosu na obezbeđenost i pristupačnost ginekološke zdravstvene zaštite na primarnom nivou.....	75
4.3.2. Ispitivanje slučajnosti prostornih obrazaca u odnosu na obuhvat ginekološkim preventivnim pregledima na primarnom nivou zdravstvene zaštite.....	80
5. DISKUSIJA	86
6. ZAKLJUČCI.....	100
7. LITERATURA.....	103

1. UVOD

Maligni tumori se nalaze u grupi najznačajnijih zdravstvenih problema u svetu. Prema najnovijim procenama, do 2030. godine broj novoobolelih od raka dostići će 21,6 miliona, a umrlih oko 13 miliona ljudi na godišnjem nivou. U poređenju sa podacima iz 2012.godine, to bi blo uvećanje za oko 53% novoobolelih i oko 48% smrtnih ishoda (1-3).

Tendencija porasta opterećenja malignim tumorima procenjena je na osnovu demografskih promena u uslovima nepromenjene stope incidencije. Procena je obavljena u sklopu istraživanja tranzicije malignih tumora u odnosu na indeks humanog razvoja, s namerom sagledavanja budućeg scenarija opterećenja za odabrane lokalizacije karcinoma. Iako dobijeni rezultati ne deluju optimistično, oni jasno ukazuju na ciljne intervencije kojima se može smanjiti projektovano povećanje broja novoobolelih. Deo kompletne slike je karakteristična neujednačenost opterećenja i spektra najčešćih lokalizacija karcinoma u različitim delovima sveta i povezanost sa nivoom ekonomske razvijenosti zemlje i uticajem socijalne i ekonomske tranzicije. Više od polovine ukupnog broja novoobolelih (oko 57,0%) je iz zemalja u razvoju, čije stanovništvo čini oko 82% svetske populacije. U ovim zemljama se, upravo usled prolaska kroz društvenu i ekonomsku tranziciju, menjaju stilovi života i povećava izloženost faktorima rizika za nastanak karcinoma određenih lokalizacija. To su promene koji se vezuju za navike i ponašanje (pušenje, nepravilna ishrana, fizička neaktivnost), na koje je moguće preventivno delovati (4). Iz tih razloga se u ovim zemljama, uz ostatak opterećenja lokalizacijama malignih tumora koji su bili prisutni od ranije (često iz grupe povezanih sa infektivnom etiologijom), beleži porast stope obolevanja od karcinoma uobičajenih za stanovništvo razvijenih zemalja. Vodeće lokalizacije malignih tumora kod žena u zemljama u razvoju su rak dojke, grlića materice i pluća, a kod pripadnica istog pola u ekonomski razvijenim zemljama rak dojke, kolorektuma i pluća (5,6). Razlike u geografskoj distribuciji obolevanja i umiranja od malignih tumora odražavaju i dostupnost i korišćenje dijagnostičkih metoda (među kojima i za skrining raka), kao i dostupnost ranog otkrivanja i kvalitet lečenja.

Rak grlića materice (RGM) je četvrti najčešći maligni tumor kod žena u svetu (standardizovana stopa incidencije 14/100.000), sa učešćem od 7,9% u strukturi obolevanja od malignoma svih lokalizacija. Rangiran je kao drugi po učestalosti kod žena u manje razvijenim regionima sveta (445.000 slučajeva i standardizovanom stopom

incidencije 15,7/100.000), a kao jedanaesti kod žena iz razvijenih zemalja (83.000 slučajeva i standardizovanom stopom incidencije 9,9/100.000) (1,2,7).

1.1. Epidemiološke karakteristike raka grlića materice

1.1.1. Učestalost i rasprostranjenost u svetu i u Srbiji

Prema procenama GLOBOCAN projekta u svetu se godišnje registruje oko 528.000 novih slučajeva oboljenja i 266.000 smrtnih ishoda od RGM (2). Iako se beleži porast broja obolelih žena, analiza podataka o obolevanju ukazuje na smanjenje relativnog značaja ovog malignoma i neravnomernu preraspodelu opterećenja u svetu. U proteklih četrdesetak godina, RGM se pomerio sa drugog na četvrto mesto među svim malignim tumorima kod žena. Značajno opadanje stope obolevanja i mortaliteta je registrovano u razvijenim zemljama sveta koje karakteriše sprovođenje programa dobro organizovanog skrininga (1,8). Istovremeno, oko 87% globalnog opterećenja nose manje razvijeni regioni, u kojima RGM čini skoro 12% svih karcinoma ženske populacije. U 38 zemalja ovih regiona je najčešći maligni tumor kod žena (6).

Najviše standardizovane stope incidencije beleže se među populacijom žena istočne Afrike (42,7/100.000), subsaharskog dela Afrike (34,8/100.000), Melanezije (33,3/100.000), Centralne Amerike (23,5/100.000), Kariba (21,0/100.000) i Južne Amerike (20,3/100.000). Nasuprot njima, najniže vrednosti ovog pokazatelja pripadaju populaciji žena sa teritorije zapadne Azije (4,4/100.000), Australije i Novog Zelanda (5,5/100.000), Severne Amerike i severna Afrike (6,6/100.000) (1,6,7).

Na teritoriji evropskog kontinenta godišnje se otkrije oko 58.400 novih slučajeva RGM i oko 24.400 smrtnih ishoda. Rangiran je kao šesti po učestalosti maligni tumor kod žena, sa prosečnom stopom incidencije 11,4/100.000. U odnosu na prostornu distribuciju prisutna je izražena geografska neujednačenost. Opterećenje raste od zapada prema istoku. Najveće je u zemljama istočne Evrope u kojima se registruje više od polovine svih novih slučajeva obolevanja i oko 60% smrtnih ishoda od RGM. U zemljama centralne i istočne Evrope stope obolevanja su tri do četiri puta veće u odnosu na isti pokazatelj u zemljama zapadne Evrope. Rumunija (28,6/100.000), Litvanija (26,1/100.000) i Bugarska (24,5/100.000) su zemlje sa najvišim vrednostima standardizovane stope incidencije. Prosečna stopa incidencije u zemljama zapadnog dela Evrope je 7,3/100.000, a najpovoljnija epidemiološka situacija je u Švajcarskoj (3,6/100.000), Malti (3,8/100.000) i Kipru (4,1/100.000) (2,8,9). Naša zemlja se nalazi na četvrtom mestu, sa još uvek visokom stopom obolevanja (23,8/100.000) (2).

Sa oko 266.000 smrtnih slučajeva godišnje i standardizovanom stopom mortaliteta od 6,8/100.000, RGM je četvrti uzrok smrtnosti od svih malignih tumora žena u svetu. Čini oko 7,5% nepovoljnih ishoda od malignih tumora u populaciji žena u svetu, pri čemu se skoro 9 od 10 ovih ishoda registruje u manje razvijenim regionima. Prosečan rizik od umiranja od RGM pre 75. godine života u ovim regionima je tri puta veći u odnosu na isti rizik u razvijenim regionima. U zemljama istočne, srednje i južne Afrike i Melaneziji, vodeći je uzrok mortaliteta od malignih tumora kod žena. Vrednosti standardizovanih stopa mortaliteta od RGM u ovim regionima su preko 20 puta veće u odnosu na one sa najpovoljnijom situacijom. U rasponu su od 20,0/100.000 u Melaneziji, srednjoj i istočnoj Africi (20,6/100.000; 22,2/100.000; 27,6/100.000), do manje od 2,0/100.000 u zapadnoj Aziji, zemljama zapadne Evrope, Australiji i Novom Zelandu (1,2,7).

Na području Evrope najveće vrednosti stope mortaliteta se beleže u Rumuniji (10,8/100.000), Republici Moldaviji (7,9/100.000) i Srbiji (7,7/100.000), a najniže u Islandu (0,4/100.000), Malti (0,8/100.000) i Finskoj (1,0/100.000) (1,2,7).

Opisane razlike i nesrazmerno visoke stope smrtnosti koje se registruju u navedenim regionima pripisuju se brojnim faktorima. Vodeći su nedostatak dostupnih ili dobro organizovanih programa skrininga, razlike u tretmanu RGM, nedostatak znanja o samoj bolesti i mogućnostima prevencije, barijere u stavovima i loša infrastruktura zdravstvenog sistema (6,8,10).

U skladu sa procenama GLOBOCAN projekta iz 2012. godine, Srbija se nalazi u grupi 15 zemalja Evrope sa standardizovanom stopom incidencije preko 20,0/100.000 žena. Prema podacima našeg nacionalnog izvora o obolevanju i umiranju od malignih tumora za istu godinu, u centralnoj Srbiji registrovano je 986 novih slučajeva i 334 smrtnih ishoda od RGM. Sa učešćem od 8,9% u strukturi obolevanja i 5,1% u smrtnosti od malignih bolesti, bio je treći najčešći maligni tumor i peti uzrok smrtnog ishoda od svih malignoma žena u Srbiji (11). Prema podacima istog izvora stopa obolevanja RGM u centralnoj Srbiji je u opadanju (2013.-20,3/100.000 i 2014.-20,1/100.000). U 2015. godini standardizovana stopa incidencije iznosila je 18,1/100.000, a mortaliteta 6,1/100.000 (777 obolelih i 311 umrlih žena). U strukturi obolevanja od malignih tumora žena nalazi se na četvrtom mestu (6,3%), posle raka dojke (24,1%), kolona i rektuma (10,1%) i pluća i bronha (10,0%). RGM 2015. godine bio je šesti uzrok umiranja od svih karcinoma kod žena u našoj zemlji (4,8%) (12).

U Srbiji se takođe uočavaju razlike u obolevanju i umiranju od RGM na manjim geografskim oblastima. Istočni regioni koji gravitiraju ka granici sa Rumunijom i područje Beograda, godinama su bili područja sa najvišom stopom incidencije u našoj zemlji. U periodu 1999-2008. godina prosečna standardizovana stopa incidencije bila je 24,7/100.000. Regioni sa najvišim stopama, iznad navedene prosečne za centralnu Srbiju, bili su Pomoravski, Toplički, grad Beograd, Braničevski, Podunavski, Niški i Pčinjski. U 2008. redosled je promenjen. Prednjače Jablanički, Moravički, Zaječarski, grad Beograd, Niški, Rasinski i Raški. Pet godina kasnije, 2014. godine, standardizovana stopa incidencije bila je 20,1/100.000. Visoko iznad vrednosti za centralnu Srbiju izdvaja se Pirotski (69,0/100.000), a za njim Zaječarski, Borski, Šumadijski i Kolubarski region (35,3/100.000-25,0/100.000). U ovoj godini pet regiona, među kojima i grad Beograd, su imali stopu incidencije ispod 20,0/100.000) (13,14).

Podaci o mortalitetu takođe ukazuju na razlike u regionima Srbije. Prosečna standardizovana stopa mortaliteta u centralnoj Srbiji u periodu 1999-2008.godina bila je 7,3/100.000, a u 2014. 5,9/100.000. U prvom posmatranom periodu najveće vrednosti su registrovane u Pomoravskom, Topličkom, Braničevskom regionu i gradu Beogradu, sa najvećim porastom stope mortaliteta u Zaječarskom regionu. U 2014.godini to su bili Borski i Toplički region (13,1/100.000 i 10,2/100.000). Najniža standardizovana stopa mortaliteta zabeležena je u Niškom i Pirotskom okrugu (3,3/100.000 i 4,2/100.000). Regionalne razlike u proteklom periodu nije bilo moguće u potpunosti objasniti. Istraživači s naših prostora razmatrali su moguće uticaje eventualnih razlika u prikupljanju podataka, etničkoj pripadnosti, organizaciji zdravstvene zaštite, informisanosti žena, socio-ekonomskoj situaciji i slično. Najverovatnije je da su svi navedeni faktori doprineli ovakvim rezultatima, pa se nameće potreba za obavljanjem detaljnijeg istraživanja. Ono što je bez sumnje uticalo na izmene visine stopa obolevanja u pojedinim regionima su, svakako dve organizovane preventivne aktivnosti. To su: sproveden pilot projekat programa skrininga RGM u Braničevskom okrugu (2004-2006.godine), i početak organizovanog programa skrininga decembra 2012.godine u odabranim regionima Srbije. Svi naši podaci ukazuju na potrebu za povećanjem obuhvata žena preventivnim ginekološkim pregledima i proširenje programa organizovanog skrininga na sve regione u Srbiji (13-17).

1.1.2. Trend obolevanja i umiranja od raka grlića materice u svetu i u Srbiji

Jedan od najvažnijih izvora podataka za praćenje trendova obolevanja i umiranja od malignih tumora su populacioni registari za rak, na nacionalnom i regionalnom nivou. Obzirom na značaj nivoa kompletnosti, tačnosti i uporedljivosti podataka za formiranje pouzdanih zaključaka, danas se jednim od najboljih smatraju podaci publikacije *Cancer Incidence in Five Continents (CI5)* (18). U ovoj publikaciji se nalaze objedinjeni podaci iz populacionih registara visokog kvaliteta. Pored toga, podaci CI5 i GLOBOCAN projekta o globalnom, regionalnom i nacionalnom opterećenju karcinomima Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) koriste se u najkvalitetnijim istraživanjima u ove svrhe (2,3,5).

Tumačenje promena u obolevanju u dužem vremenskom periodu ima široku primenu u sagledavanju faktora rizika, planiranju i određivanju prioriteta u programima prevencije i suzbijanja bolesti, kao i praćenju efekata intervencija primarne prevencije. S druge strane podaci mortalitetne statistike doprinose proceni uspešnosti lečenja i smanjenja ukupnog opterećenja. Specifične stope mortaliteta su posebno korisne za procenu efikasnosti programa sekundarne prevencije (rano otkrivanje promena, skrining programi).

Prema podacima važećih procena GLOBOCAN projekta o obolevanju i umiranju od malignih tumora, RGM je najčešći maligni tumor kod žena u skoro četrdeset zemalja sveta. Mape geografske distribucije najviših stopa incidencije i mortaliteta su vrlo slične. Uglavnom su to zemlje subsaharske Afrike, Centralne i Južne Amerike. Faktori koji doprinose razlikama u geografskoj distribuciji raka grlića materice, većinom su faktori koji utiču na formiranje trendova obolevanja i umiranja od ovog malignoma. Oni se mogu istražiti poređenjem stopa incidencije, starosne strukture populacije, prevalencije faktora rizika, dostupnosti i korišćenja skrininga i drugih mera prevencije, kao i dostupnosti u kvalitetu metoda lečenja. Njihovo poznavanje omogućava intervenisanje i smanjenje daljeg rasta problema (1,2,6,19).

U publikaciji IARC-a iz 2013. godine, dat je prikaz trendova obolevanja od RGM u svetu, kao i po kontinentima i regionima sveta. Sažeto, glavni nalazi ukazuju na globalno opadanje stope obolevanja, sa značajnim variranjem rizika između zemalja i regiona. Snažan pad rizika za RGM u odnosu na vreme postavljanja dijagnoze beleži se samo u zemljama sa visokim nacionalnim dohotkom. U svim ostalim je uglavnom stabilan. Za kohorte žena koje su rođene 1940-1950. i kasnije, uočeno je povećanje rizika (u skoro svim zemljama Evrope, Japanu i Kini), bez značajnih promena (u Severnoj Americi i Australiji) ili smanjenje rizika (u Ekvadoru i Indiji). Variranja u obrascima kohorte i perioda do postavljanje dijagnoze po

državama, povezuju se sa dva glavna razloga: skriningom (prisustvo, dužina trajanja i kvalitet programa tokom vremena) i promenama u vezi faktora rizika za RGM, posebno onih koji se vezuju za seksualno ponašanje i posledično povećanje verovatnoće nastanka infekcije humanim papiloma virusom (HPV). Heterogenost podataka, razlike između država i regiona i izdvojena dva glavna razloga su osnova za preduzimanje preventivnih aktivnosti (20).

U sagledavanju promena u obolevanju i umiranju od vodećih malignih tumora u svetu, grupa američkih autora skrenula je pažnju na geografske različitosti u svetlu uticaja životne sredine i promena stilova života. Koristili su podatke 45 odabranih registara i publikacije GLOBOCAN projekta. Opisani su obrasci obolevanja i umiranja od RGM, razlike u odnosu na rasnu/etničku pripadnost, povezanost sa faktorima rizika, nedostatkom efikasne prevencije u zemljama u razvoju i moguća alternativna rešenja. Uočene su velike razlike u stopi incidencije između Egipta, Kine (ispod 5/100.000), većine evropskih zemalja i zemalja subsaharske Afrike (45/100.000). RGM je vodeći uzrok smrti od malignih tumora i prerane smrti kod žena Južne Amerike, Kariba i južne Azije. Amerikanke latinoameričkog i azijskog porekla imaju višu stopu incidencije i mortaliteta od RGM u odnosu na američke belce, ali niže u odnosu na njihove sunarodnike koji žive Latinskoj Americi i Aziji. Glavni faktor rizika je perzistentna infekcija sa oko 15 tipova visokorizičnih tipova HPV, i dominacijom HPV-16 i HPV-18 infekcije (oko 70% svih slučajeva infekcije) (21). Velike regionalne varijacije obolevanja odražavaju geografske razlike u prevalenciji HPV-a i/ili dostupnost skrininga (organizovan ili oportuni). Podaci o geografskoj distribuciji infekcije HPV ukazuju na više stope prevalencije u regionima sveta koji imaju najveće opterećenje RGM (22,23). U zemljama u kojima su programi skrininga već dugo bili uspostavljeni, stopa obolevanja RGM se evidentno smanjila (u Finskoj za 65% u poslednje četiri decenije) (8,23). Istovremeno, uočen je porast stope obolevanja kod mlađih generacija u Finskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu, Danskoj i Kini, što se dovodi u vezu sa povećanjem prevalencije infekcije HPV i promenama seksualnog ponašanja (24). Nasuprot ovim podacima su rezultati izuzetno niske stope RGM na Bliskom Istoku, što je takođe povezano sa obrascem društveno prihvatljivog ponašanja na tim prostorima i niskim stepenom prenošenja HPV infekcija (21).

Slične rezultate prikazuju i autori koji su istraživali povezanost nivoa indeksa humanog razvoja (HDI) sa stopom obolevanja od raka grlića materice. Utvrđena je negativna korelacija i povezanost sa slabim ili neadekvatnim preventivnim programima. U sredinama sa niskim nivoom ovog indeksa stope incidencije RGM su bile 2-4 puta više u odnosu na sredine sa srednjim i visokim nivoom indeksa (19,25). Noviji podaci o situaciji u zemljama

centralne Azije takođe ukazuju na porast rizika i promene trenda obolevanja od RGM. U Kirgistanu, Kazahstanu i Armeniji stope incidencije su vrlo visoke, povećan je rizik od smrtnog ishoda, naročito među mladim ženama. I u ovom regionu su evidentirane promene u seksualnom ponašanju i problem nedostatka efikasnog skrininga (26).

Uz tumačenje trenda obolevanja i umiranja poređenjem stopa incidencije i mortaliteta, od 2015. godine se počelo sa uspostavljanjem praćenja trenda petogodišnjeg preživljavanja od raka. Inicijativa za uvođenje ovog nadzora je pokrenuta u okviru drugog ciklusa CONCORD programa (CONCORD-2). Osnovna ideja je da se centralnom analizom podataka iz populacionih registara obezbedi uvid i praćenje efikasnosti različitih zdravstvenih sistema, a dobijeni rezultati budu stalni izvor informisanja kreatora globalne politike za suzbijanja raka. Međunarodno poređenje trendova preživljavanja od 10 najčešćih lokalizacija bolesti, otkrilo je širok opseg razlika koje se mogu verovatno pripisati razlikama u pristupu ranoj dijagnozi i optimalnom tretmanu. U cilju korektnijeg poređenja ovih podataka uvedena je metodologija, čijom primenom je omogućeno uzimanje u obzir specifičnih razlika za rizik od smrtnih ishoda uopšte (od drugih uzroka) u svakoj zemlji. Autori su posebno naglasili dvostruki uticaj skrininga na statistiku preživljavanja i skrenuli pažnju na pravilno tumačenje dobijenih rezultata. Vrednosti ukupnog petogodišnjeg preživljavanja su veće jer se skriningom dijagnoza otkrije mnogo ranije i ti pacijenti su duže poznati kao oboleli (vremenska pristrasnost). Osim toga otkriva se neinvazivna bolest (pristrasnost usled predijagnostikovanja). Iz ovih razloga razlike ukupnog petogodišnjeg preživljavanja između različitih zdravstvenih sistema, u odnosu na sprovođenje skrininga, mogu pre biti artefakt stepena skrininga nego validan dokaz poboljšanja u suzbijanju raka. Takav dokaz može dati samo smanjenje specifične stope mortaliteta za rak grlića materice (27).

Već 2018. godine prikazani su ažurirani podaci koji obuhvataju podatke do kraja 2014. godine (CONCORD-3). Ovog puta analizirano je petogodišnje preživljavanje za 18 najčešćih malignoma (75% ukupnog opterećenja malignim tumorima) u 71 zemlji (322 populaciona registra). Rezultati podataka za 660.744 žena iz 64 države sa dijagnozom RGM koja je utvrđena u periodu 2010–2014. ukazali su da 50%-70% žena sa RGM preživi pet godina. Procenat žena sa petogodišnjim preživljavanjem je posebno veliki u državama Centralne i Južne Amerike, Azije i Evrope. Petogodišnje preživljavanje od 70% i/ili više bilo je u 7 zemalja (Japan, Koreja, Tajvan, Danska, Norveška, Švajcarska i Kuba). Preživljavanja 60%-69% imalo je 29 zemalja i administrativnih teritorija: Kanada, SAD, Brazil, Portoriko,

pet zemalja Azije (Kina i Hong Kong-istočna Azija; Singapur-južna Azija; Izrael i Turska-zapadna Azija), 18 zemalja Evrope, Australija i Novi Zeland. Petogodišnje preživljavanje je bilo kod 50%-59% žena u pet država Centralne i Južne Amerike, Indiji, Kuvajtu i 6 evropskih zemalja (Latvija i Litvanija- severna Evropa; Bugarska, Poljska i Rusija-istočna Evropa; Malta-južna Evropa). U toku 20 godina, od 1995. do 2014. godine, petogodišnje preživljavanje je poraslo za 4% -7% u Kubi, Izraelu, Japanu, Koreji i 6 evropskih zemalja (Danska, Irska, Litvanija, Norveška, Ujedinjeno Kraljevstvo i Poljska), a za 8%-10% u Indiji, Bugarskoj, Estoniji i Švajcarskoj. U periodu od 2000-2004. do 2010. godine u Kini je došlo do porasta ukupnog preživljavanja za 14,3% (28).

Glavna svrha procena preživljavanja koje su prikazane u CONCORD programima je da se prikažu trendovi i opterećenje RGM globalno i po regionima, a posebno koliko preživljavanje obolelih žena zavisi od zemlje u kojoj žive. To je zapravo dodatni signal za hitnu potrebu unapređenja strategija prevencije i suzbijanja RGM u zemljama sa malim i srednjim prihodima koje se najteže suočavaju sa ovim problemom (19,27-29).

U studijama o promeni trendova obolevanja i umiranja od RGM u Evropi, detaljno su analizirani uticaj skrininga i promena u seksualnom ponašanju u odnosu na životnu dob žena. Za procenu i međusobni odnos navedenih uticaja na populacionom nivou, analizirani su podaci o trendovima skvamocelularnog RGM (75%-90% svih cervikalnih malignoma) iz 13 evropskih država. Formiran je model sa dve starosne kohorte, pri čemu su mlađoj kohorti pripadale žene ispod 55 godina života, a sve starije su bile u kohorti starijih žena. Rezultati su pokazali dihotomiju u odnosu na istorijski aspekt sprovođenja skrininga i rizik uslovljen promenama u seksualnom ponašanju, u odnosu na starosne kohorte. Među ženama iz zemalja sa višedecenijskim dobrim obuhvatom skrininga, dokazano je značajno smanjenje stope obolevanja, a u kohorti starijih smanjen rizik u odnosu na promene u seksualnom ponašanju. Time je suštinski potvrđena efektivnost dobrog skrining programa, koji karakteriše obuhvat velikog dela populacije i primena testa sa visokom osetljivošću za detekciju citoloških promena kod skvamocelularnog RGM (konvencionalni Papanikolau test). S druge strane, kod žena mlađe životne dobi bez obzira na politiku skrininga u njihovim zemljama i neujednačen pristup obavljanju skrining testa, uočen je porast rizika za razvoj raka grlića materice. Ovaj efekat kohorte je verodostojno objašnjen porastom seroprevalence HPV koja je utvrđena u studiji obavljenoj u Finskoj (24,30,31).

U skladu s ovim procenama su i rezultati nedavno obavljene analize učestalost obolevanja žena iz Nordijskih zemalja u odnosu na godine starosti. Krivulja starosne

distribucije obolelih pokazala je dva vrha, od kojih jedan prikazuje porast učestalosti obolevanja kod žena u pedesetim godinama života. Smatra se da ovaj vrh obolelih predstavlja “ostatak” neskriniranih ili nedovoljno skriniiranih žena iz kohorte te starosne dobi (32). Jak efekat kohorte se prepoznaje u većini evropskih zemlja, ne samo u odnosu na trend obolevanja već i kao progresivno nizak rizik za umiranje od raka grlića materice među ženama koje su rođene u ranijem periodu (1920-1940.godine) i povećan rizik za rođene nakon tog perioda (24).

Rastući trend obolevanja i umiranja od RGM u Baltičkim zemljama (Estonija, Letonija i Litvanija), Rumuniji i Bugarskoj, takođe se povezuje sa nepostojanjem preventivnih programa. Veliko opterećenje RGM u ovim zemljama prati nedostatak organizovanog skrininga ili mali obuhvat žena postojećim oportunističkim skriningom. Programi organizovanog skrininga su nedavno uspostavljeni (očekuje se da će početi i u Rumuniji), ali će trebati dosta vremena, napora i podrške da se savladaju nepovoljni trendovi obolevanja i umiranja od malignog tumora ove lokalizacije (33).

U grupi zemalja u kojima se održavaju visoke stope obolevanja i umiranja od RGM nalazi se i naša zemlja. Uz Rumuniju i Bugarsku, godinama smo među zemljama Evrope sa najvišom stopom incidencije. Učestalost obolevanja u Srbiji je dva i više puta veća u odnosu na prosečne vrednosti za zemlje Evrope, ali i Hrvatsku i Sloveniju koje imaju dobro iskustvo sa oportunističkim i organizovanim skriningom (1,15,34). Analize obolevanja i umiranja od RGM u našoj zemlji ukazale su na dalji nepovoljan trend oba ispitivana pokazatelja. Porast stope mortaliteta je u kontinuiranom porastu (35,36). Iako se prema podacima našeg nacionalnog registra za rak poslednjih nekoliko godina beleži smanjenje stope obolevanja, ona je još uvek visoka (12).

1.1.3. Demografske karakteristike obolelih

1.1.3.1. Uzrast

Rak grlića materice više nego bilo koja druga maligna bolest, pogađa žene starosti ispod 45 godina (37). Uzrast obolevanja je povezan sa vremenom izloženosti onkogenim HPV podtipovima, periodom latencije između izloženosti i razvoja cervikalne displazije, i delovanjem drugih faktora koji mogu da doprinesu progresiji procesa u invazivnu bolest (38,39). Najveće vrednosti stope prevalencije HPV globalno se registruju kod žena mlađe životne dobi (do 25 godina) i vezuju se za kraći period posle početka seksualnih aktivnosti (18,38,39). U populaciji žena sa područja Evrope i Severne Amerike, stope su veoma visoke

u uzrastu oko 25 godina (u rasponu 20%-30% do 50%), zatim se smanjuju i u žena starosti preko 45 godina se registruju na niskim vrednostima (ispod 5%). Na područjima Afrike i Azije situacija je drugačija. Prevalencija HPV infekcije održava se u oko 10% ženske populacije starosti 45 godina. U Latinskoj Americi i na Karibima posle pada vrednosti, u srednjem životnom dobu beleži se ponovni porast učestalosti infekcije (40). U visoko razvijenim zemljama stopa incidencije RGM uglavnom raste do starosti 30-35 godina, a zatim vrednosti lagano padaju ili ostaju stabilne tokom starijih godina, najverovatnije kao posledica dobro organizovanog programa skrininga (19,30,41). U Ujedinjenom Kraljevstvu se registruje izrazit skok stope obolevanja kod žena uzrasta 25-29 godina i zapravo odražava početak skrininga. U toj dobnoj grupi beleže visoku stopu incidencije i najveće učešće u strukturi obolelih (oko 15%). Obolevanje opada postepeno do uzrasta 70 godina, s tim da je skoro polovina obolelih starosti do 49 godina života. Krivulja obolevanja ukazuje na još jedan manji porast u dobnim grupama 70-85 godina, što se povezuje sa generalno sniženim preventivnim i dijagnostičkim aktivnostima među najstarijom populacijom (42). U SAD prosečna starost u vreme utvrđivanja dijagnoze invazivnog karcinoma grlića materice je 47-48 godina. U Kini je decenijama vrh obolevanja u populaciji žena starosti 75-79 godina, ali se poslednjih godina beleži porast stope obolevanja u dobnim grupama ispod 45 godina (43). U Baltičkim zemljama stopa obolevanja raste među ženama mlađim od 50 godina, a u Rumuniji i Bugarskoj u svim dobnim grupama preko 30 godina starosti (24,32). U Srbiji se najveća učestalost obolevanja registruje u uzrastu 45-49 i 70-74 godine (11,12,44).

1.1.3.2. Rasne, etničke i socijalno-ekonomske razlike obolelih

U literaturi su opisane rasne i etničke razlike obolelih od RGM na različitim geografskim područjima. One se ogledaju u razlikama u postavljanju dijagnoze, obavljanju skrining testa, stopi obolevanja i mortaliteta.

U Sjedinjenim Američkim Državama najviše stope incidencije imaju pripadnice latinoameričkog i afroameričkog porekla. Vrednosti istog pokazatelja su pet puta veće za žene vijetnamskog porekla u odnosu na Amerikanke bele rase. Stopa mortaliteta je najviša među Afroamerikankama (4,4/100.000), kod kojih je preživljavanje niže za skoro sve lokalizacije malignih tumora (45-47). Nejednakost se ispoljava i u vezi učešća u skriningu. Ovo se delom može objasniti nedovoljnom zdravstvenom edukacijom, nerazumevanjem svrhe obavljanja pregleda i potrebom praćenja nađenih promena (48,49). Takođe se među pripadnicama manjina registruje veća verovatnoća postavljanja dijagnoze RGM u kasnijoj

fazi bolesti u odnosu na belce, što se dalje dovodi u vezu sa razlikama u mortalitetu (47,50,51)

Radi boljeg razumevanja uticaja rasne i etičke pripadnosti posmatraju se uticaji i drugih značajnih komponenti, među kojima vrlo često socio-ekonomski položaj. Uočavaju se niže stope obolevanja kod Amerikanki bele rase koje su rođene u SAD u odnosu na žene rođene van ove teritorije, kao i više stope među Amerikankama poreklom iz Latinske Amerike i Azije koje su lošijeg socio-ekonomskog statusa u odnosu na istu etničku pripadnost žena sa višim statusom (52).

Rezultati brojnih populacionih studija ukazuju na snažnu povezanost socio-ekonomskog položaja i rizika za razvoj RGM. Najčešće ispitivani pokazatelji socio-ekonomskog statusa su zaposlenost, obrazovanje, životni standard, radni status, osiguranje, visina prihoda i kategorija siromaštva. Ispitivan je njihov uticaj na obavljanje preventivnih pregleda, obolevanje, verovatnoću utvrđivanja dijagnoze u kasnoj fazi bolesti i umiranje od RGM (53,54). Rizik od RGM može biti 2-3 puta veći za siromašnije ili pripadnice nižeg društveno ekonomskog statusa, u odnosu na pripadnice bogatijih slojeva društva (55). Meta-analiza 57 anamnestičkih studija je takođe našla velike razlike u porastu rizika za razvoj invazivnog karcinoma grlića materice i prekanceroznih promena u odnosu na kategorije visokih i nižih društvenih klasa. Razlike se beleže u svim zemljama i kontinentima, ali su veće i izraženije u zemljama sa niskim i srednjim dohotkom, u Severnoj Americi, Južnoj Americi, Africi i Aziji. Kada se analiza suzila samo na studije sa podacima o invazivnom karcinomu grlića materice, ukupan trend povezanosti sa društvenom klasom bio je još jače izražen. Izuzetak je region zapadne Evrope, gde su razlike porasta rizika od razvoja invazivne bolesti između društvenih klasa mnogo manje izražene u odnosu na sve ostale regione sveta. Rezultati ove meta-analize ukazuju ne samo na povezanost rizika sa socijalnom klasom i izloženosti HPV infekciji, već i pristup programima skrininga koji mogu sprečiti razvoj invazivne bolesti (56). Novija istraživanja iz oblasti zdravstvene nejednakosti se sve više usmeravaju na procene uticaja humanog razvoja. U te svrhe se osim odabranih indikatora socio-ekonomskog statusa, koriste složeni indeksi humanog razvoja (kombinacija indikatora očekivane dužine života, nivoa obrazovanja i bruto nacionalni dohotka po glavi stanovnika) i indeks rodne neravnopravnosti (kombinacija pet indikatora koji oslikavaju društvene nepovoljnosti ženskog pola). Stopa siromaštva, visina indeksa humanog razvoja i rodne neravnopravnosti značajno su povezani sa stopom obolevanja i umiranja od raka grlića materice (4,55,57).

1.1.4. Faktori rizika za nastanak raka grlića materice

1.1.4.1. Infekcija Humanim Papiloma virusom

Od kad je potvrđena povezanost infekcije HPV sa promenama epitelnih ćelija grlića materice i procesom onkogeneze, RGM se svrstava u grupu malignih tumora sa infektivnom etiopatogenezom. Za ovo otkriće nemački virusolog Harold zur Hausen je 2009.godine dobio Nobelovu nagradu (58). Rezultati brojnih istraživanja obezbedili su molekularno-biološke i epidemiološke dokaze da su određeni tipovi HPV neophodan, ali ne i dovoljan faktor rizika za nastanak RGM. Uzročna povezanost se odnosi na perzistentnu infekciju i razvoj RGM i njegovih prekursora (59-61).

Do danas je opisano više od 200 genotipova HPV, od kojih se oko 40 dominantno detektuju u epitelu cerviksa (62-65). Prema važećoj taksonomiji oni pripadaju familiji Papillomaviridae, a na osnovu rezultata sekvencione analize DNK u filogenetskom stablu su razvrstani u pet rodova. HPV izazivači promena organa genitalnog takta, ano-genitalne regije, orofarinksa, larinksa i kože, se nalaze u Alfa papiloma genusu (64). HPV su mali virusi, bez spoljnog omotača, sa proteinskim kapsidom (promera 50 nm) i genom kojeg čini jedan molekul cirkularne dvolančane DNK (oko 8 kb). Genom je podeljen na gene kontrolne regije, rani region (rani, nestrukturalni geni) i kasni region (strukturnalni geni). Rani, nestrukturalni geni (E1-E7) kodiraju proteine replikacije virusa, ekspresije gena, transkripciju i onkogenu transformaciju. Proteini E1-E7 su odgovorni za patogenost virusa. Kasni, strukturnalni geni (L1 i L2) kodiraju proteinski zaštitni omotač oko DNK i sazrevanje viriona. Funkcionalne studije su pokazale da onkoproteini E6, E7 i E5 igraju ključnu ulogu u karcinogenezi. Oni koriste višestruke mehanizme kako bi izbegli imunološki nadzor domaćina, omogućili perzistentnost virusa, deregulaciju ćelijskog ciklusa i kontrolu apoptoze. Na taj način se olakšava akumulacija oštećenja DNK ćelija domaćina i transformacija ćelija u pravcu razvoja premalignih i malignih promena (66).

Prema onkogenom potencijalu i tipu lezije koju mogu da uzrokuju HPV genotipovi su razvrstani u niskorizične (6,11,34,40,42,43,44,54,55,57,61,67,70,71,72,73,81,83,84) i visokorizične (16,18,26,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73,82). Niskorizični su uzročnici promena benigne prirode, odnosno kondiloma u anogenitalnoj regiji (dominantni genotipovi 6 i 11). Obzirom na utvrđenu povezanost HPV ne samo sa rakom grlića materice, već i vulve, vagine, anusa i penisa, radna grupa IARC-a definisala je HPV kao karcinogeni agens (67). Prisustvo HPV je utvrđeno u preko 90% do 99,7% slučajeva raka grlića materice, 88% raka anusa, 70% vagine, 50% penisa i 43% raka vulve. Najčešće su dokazani

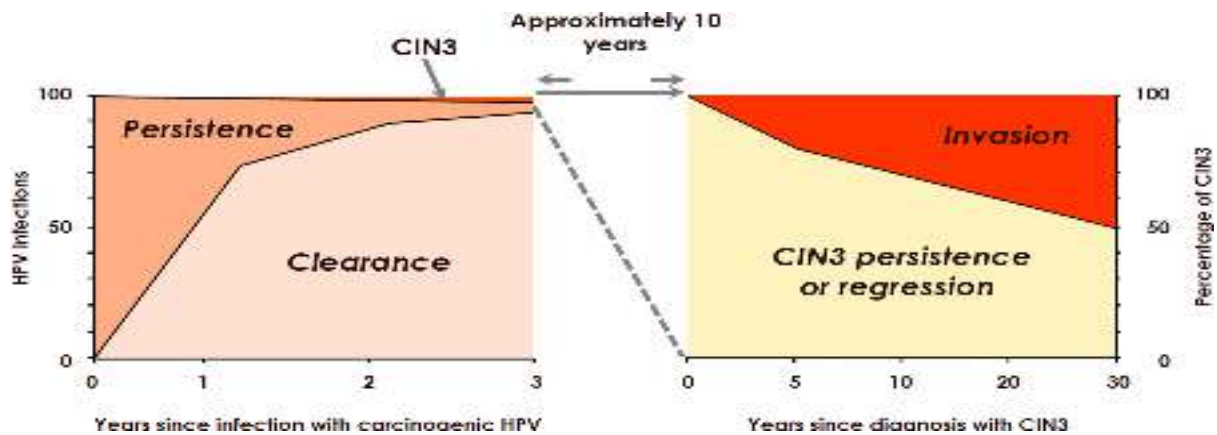
visokorizični genotipovi HPV16 i HPV18, koji su odgovorni za oko 50% i 20% pozitivnih nalaza cervikalnih karcinoma. Ovi tipovi virusa zajedno sa genotipovima HPV31, HPV33 i HPV45 čine 90% svih pozitivnih nalaza RGM (59,61,65-68). Meta-analiza podataka o prevalenciji genotipova HPV iz 243 studije i 30.848 slučajeva invazivnog karcinoma cerviksa za period 1990-2010., ukazuje na zastupljenost genotipova i njihovu globalnu geografsku distribuciju. U svim svetskim regionima izuzev Azije koja trpi više od polovine ukupnog opterećenja RGM u svetu, 70%-76% invazivne maligne bolesti je povezano sa HPV16 i/ili 18. Na prostoru zapadne i centralne Azije povezanost RGM sa HPV16/18 je 82%, a u istočnoj Aziji 68%. Najčešće su zastupljeni HPV genotipovi 16 (57%) i 18 (16%), zatim genotipovi 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 i 56. Prema podacima studija iz perioda 1990-1999. i onih koje su obavljene od 2006. do 2010. godine, uočava se značajno povećanje ukupne prevalencije infekcije HPV. Vrednosti su porasle sa 85,9% na 92,9%. Prevalencija se povećala za multiple HPV infekcije (sa 4,0% na 15,7%), kao i za HPV16 (sa 51,8% na 60,0%, uključujući HPV16 kao mono infekciju i u sastavu multiple infekcije) (23,69).

HPV se prenosi direktnim kontaktom, kroz mikrotraume kože ili sluzokože (kontaktom koža-koža i koža-sluzokoža). Dominantno se prenosi polnim kontaktom i pretpostavlja se da je najčešća polno prenosiva infekcija u svetu. Prenos infekcije je moguć i u toku porođaja (sa majke na dete) ili jatrogeno.

Prema aktuelnim procenama prevalencija HPV kod žena sa normalnim citološkim nalazom na globalnom nivou je 11,7%. Najveća je u subsaharskoj Africi (24%), istočnoj Evropi (21,4%) i Latinskoj Americi (16,1%). Najveće učešće ima HPV16 (22,5%), sa uočenom inverznom korelacijom u odnosu na geografsko područje i ukupnu prevalenciju HPV16. Najniže vrednosti prevalencije registrovane su u subsaharskoj, južnoj, istočnoj i zapadnoj Africi, a najviše u Severnoj Americi, zapadnoj i južnoj Evropi i južnoj Aziji. Oko 3,2% žena sa normalnim citološkim nalazom imalo je multiplu HPV infekciju, što je višestruko manje u odnosu na žene sa pozitivnim citološkim nalazom (23,70).

Smatra se da većina seksualno aktivnih ljudi bude inficirano HPV tokom života. Infekcija je uglavnom tranzitorna, asimptomatska i kod oko 90% inficiranih spontano prolazi unutar perioda do tri godine. Prosečno vreme oslobađanja organizma od visokorizičnih tipova HPV je dvostruko duže u odnosu na genotipove koji nemaju veliki onkogeni potencijal. Infekcije izazvane HPV16 imaju najduže trajanje, u proseku oko 16 meseci (70-73). Samo u manjem procentu inficiranih žena HPV infekcija se održava i prelazi u perzistentni oblik

(10%-15%), a zatim posle perioda latencije može da evoluiru u cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN) blagog, srednjeg ili visokog stepena. Za razvoj premalignih promena potreban je vremenski period dužine oko desetak godina. Promene mogu da regresiraju ili da dalje napreduju ka invazivnom RGM (shema 1).

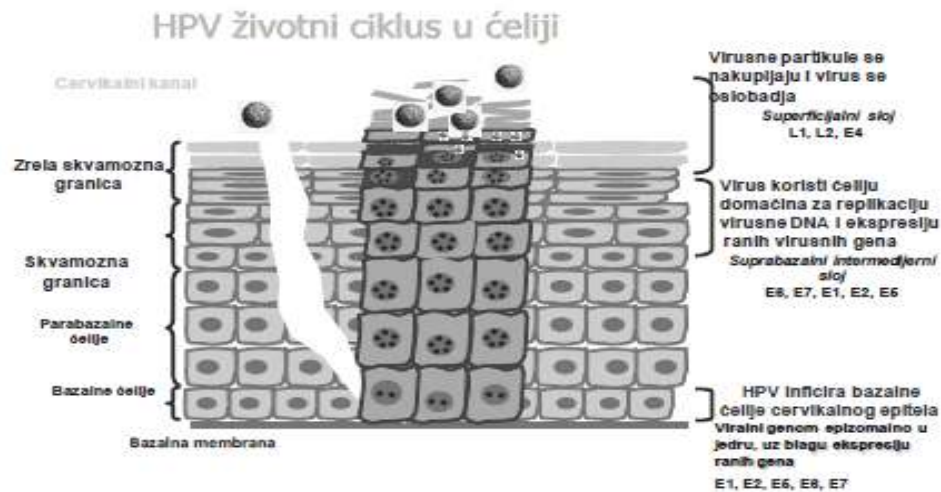


Shema 1. Prirodna istorija HPV infekcije-CIN3. (ref. 72. Adapt. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Vaccine; 2012)

Obzirom da najveća stopa infekcije HPV odgovara uzrastu 20-25 godina i da je prirodni tok bolesti spor i dugotrajan, veća učestalost obolevanja od invazivne forme bolesti se registruje između 40-50 godina života (74,75). Perzistentna infekcija visoko onkogenim tipom HPV neizostavno prethodi razvoju maligne bolesti, što ne znači da će sve infekcije progredirati u CIN težeg stepena ili invazivnu bolest. Očito je da je uz infekciju HPV potrebno delovanje i drugih mehanizama koji dovode do destabilizacije genoma ćelije domaćina, slabljenja imunološkog statusa inficirane osobe, kao i delovanje drugih poznatih faktora rizika (59, 76,77).

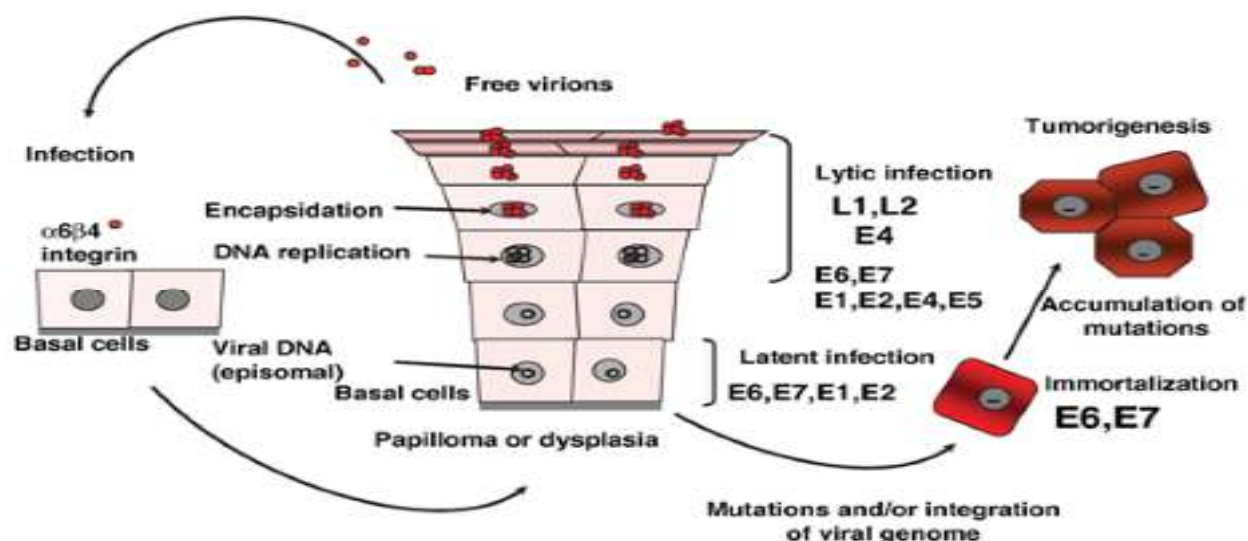
Nakon ulaska u ćeliju virus najpre treba da ostvari infekciju (koja će u svom daljem toku biti tranzitorna ili perzistentna), za šta su mu potrebni određeni uslovi među kojima i nesmetan, dovoljno dug boravak u ćeliji domaćina. Iz tih razloga su najpovoljnije stem ćelije u bazalnom sloju, koje su zaštićene od deskvamacije i propadanja. Genom virusa se prenosi u jezgro bazalne stem ćelije u formi epizoma i replicira se koristeći svoja dva rana proteina za virusnu DNA replikaciju (E1 i E2) i replikacijske mehanizme epitelnih ćelija domaćina. Uslove za replikaciju virusa obezbeđuju proteini E6 i E7, i to tako što odlažu ćelijsku diferencijaciju inficirane ćelije u keratinocite. Uloga proteina E5 se ogleda u stvaranju uslova za povećanu proliferaciju bazalnih ćelija, čime se omogućava stvaranje što većeg broja inficiranih ćelija. Posle sigurno uspostavljene infekcije HPV napreduje ka površini epitela

gde se u ogromnom broju kopija formiraju novi virioni. U direktnom kontaktu epitela i sluznice tokom seksualnog odnosa HPV se dalje prenosi na drugu osobu (shema 2) (58,61,78, 79).



Shema 2. Životni ciklus HPV u ćeliji cervikalnog epitela (ref.79.Adapt. Frazer IH.Nature; 2004)

Krucijalni korak u započinjanju procesa onkogeneze i razvoj premalignih i malignih promena je inkorporacija viralne epizomalne DNK u DNK ćeliju domaćina. Utvrđeno je da se u benignim i premalignim promenama HPV genom održava u epizomalnoj formi, dok se u karcinomima virusna DNA nalazi uglavnom ugrađena u genom ćelije domaćina. Najznačajniji mehanizmi indukcije karcinogeneze su ekspresija dva glavna viralna onkogen proteina E6 i E7 i stvaranje kompleksa sa tumor supresorskim proteinima p53 i pRb (protein retinoblastoma). Protein E6 stvara kompleks sa p53 i posreduje u njegovoj razgradnji. Obzirom da je p53 kontrolor procesa ćelijskog rasta i ćelijske deobe, njegovom razgradnjom omogućena je nekontrolisana ćelijska proliferacija i izostanak apoptoze inficirane ćelije. Među najvažnijim biološkim funkcijama E7 je visoki afinitet vezivanja za pRb i njegovu funkcionalnu inaktivaciju, što doprinosi razvoju maligne promene ćelije. Genomska nestabilnost do koje mogu da dovedu E6 i E7, se smatra glavnim delom ćelijske transformacije u razvoju karcinoma. Efekti E6 i E7 proteina prisutni su samo u visokorizičnim genotipovima HPV (shema 3) (65,78-81).



Shema 3. Ciklus HPV u ćeliji cervikalnog epitela, uspostavljanje infekcije i pokretanje tumorogeneze (ref.81. Adapt. Narisawa-Salto M, Kiyono T; 2017)

1.1.4.2. Početak seksualne aktivnosti i broj partnera

U grupi poznatih faktora rizika za razvoj RGM su mlađa životna dob u vreme početka seksualnog života i broj partnera. Sa ranijim stupanjem u intimne odnose raste verovatnoća za ranije dobijanje infekcije i rizik od mogućeg započinjanja procesa karcinogeneze. Autori biheviorističke studije u Francuskoj su ukazali na značajna pomeranja starosti u vreme započinjanja seksualnog života, posebno kod devojaka. U odnosu na 1930. godinu i početak seksualnog života u 22.godini, u 2000. je to 17,6 godina (srednja vrednost). Za mušku populaciju razlike su znato manje (18,1:17,2) (82). Rezultati istraživanja ukazuju da početak seksualnog života pre 16 godine povećava rizik za razvoj raka grlića materice 2,4 do 16 puta u odnosu na one koje su postale seksualno aktivne posle 20. godine Ovo je period veće osetljivosti epitela grlića materice na infekciju uopšte, pa i na HPV infekciju (83,84). Mlađe godine nose rizik od neodgovornog ponašanja, većeg broja partnera i samim tim veću verovatnoću za dobijanje HPV infekcije. Dodatno, u mlađem uzrastu registruje se delovanje drugih poznatih faktora rizika, napr. duvana i drugih seksualno prenosivih bolesti, koji utiču na povećanje rizika od HPV infekcije ili njeno duže trajanje. Ovakva veza nije isključiva i može da ima drugačiji aspekt kada ukazuje na manji rizik. Objašnjava se procenom da su oba partnera mlada i sa manjom verovatnoćom da su već zaraženi. U sličnom kontekstu su analizirani podaci istraživanja povezanosti razlike u godinama između partnera u vreme započinjanja seksualnih odnosa i rizika za razvoj RGM. Uočena je povezanost koja je zavisna

od negativne korelacije starosti žene u vreme započinjanja seksualne aktivnosti. Tokom istog istraživanja analizirani su podaci o riziku za razvoj HPV infekcije u odnosu na godine života, ali među sadašnjim partnerima. Rizik od infekcije se smanjivao sa većom razlikom u godinama između partnera, jer se smatra da su stariji izašli iz perioda najveće seksualne aktivnosti i potencijalne infektivnosti muškog partnera (85).

1.1.4.3. Polno prenosive infekcije

Najčešće opisane infekcije koje se javljaju kod žena sa HPV infekcijom, za koje se smatra da doprinose povećanom riziku od razvoja RGM su uzrokovane Herpes simpleks virusom 2 (HSV2), Hlamidijom trahomatis ili Najserijom gonoreje. Osnova rizika je inflamacija cerviksa koja dodatno menja stanje tkiva cerviksa (86). Dokazano je da je rizik od nastanka intraepitelnih promena ili prelaska bolesti u invazivni oblik veći kod žena sa infekcijom izazvanom HPV i HSV2 (87,88). Takođe, kod žena sa infekcijom izazvanom Hlamidijom trahomatis rizik od nastanka displazija je 1,5-2 puta veći u poređenju sa ženama bez ove infekcije. Infekcija izazvana Hlamidijom trahomatis podstiče perzistiranje HPV infekcije što nadalje povećava rizik obolevanja od raka grlića materice (89,90). Virus HIV-a i imunodeficijencija izazvana drugim uzrocima, usled imunosupresije i smanjenih odbrambenih mehanizama organizma povećavaju rizik od RGM kod žena sa infekcijom izazvanom HPV (91-94). Verovatno da i drugi infektivni agensi (citomegalo virus, Epstein-Bar virus) mogu da utiču na rizik od razvoja RGM, ali mehanizmi delovanja nisu u potpunosti objašnjeni.

1.1.4.4. Reproktivni faktori

U studijama koje su ispitivale uticaj većeg broja porođaja na razvoj RGM postoji heterogenost nalaza. Značajnost podataka se uglavnom odnosi na više od tri porođaja, uticaj hormonskih promena u toku trudnoće i porođajnu traumu cerviksa. Rizik se dovodi u vezu sa HPV perzistentnom infekcijom i učestalošću razvoja CIN3 (95-97). Drugi značajan aspekt je imunološka supresija u toku trudnoće, kao povećan rizik od infekcije uopšte i smanjene sposobnost eliminacije eventualno postojeće infekcije. Na taj način organizam je osetljiviji i na progresiju postojeće HPV infekcije (98-99).

1.1.4.5. Oralna kontracepcija

Povezanost upotrebe oralnih kontraceptiva sa tokom HPV infekcije i razvojem RGM opisana je u mnogim radovima, ali sa neujednačenim nalazima i različitim jačinom dokaza. Najčešće je verovatnoću porasta rizika za razvoj RGM povezana sa dužinom korišćenja ovih preparata. Prema dobijenim podacima rizik je tri, odnosno četiri puta veći ukoliko je korišćenje oralne kontracepcije trajalo 5-9 i 10 godina. Rizik se ogleda u uticaju na progresiju postojećih promena izazvanih HPV, razvoj CIN i napredovanju ka invazivnom obliku bolesti. Smatra se da hormonska komponenta utiče na osetljivost ćelija prema virusima, integraciju viralne DNK u genom ćelije domaćina, kao i na sposobnost ćelije da se oslobodi virusa (97, 100,101).

1.1.4.6. Duvan

Pušenje je najznačajniji kofaktor rizika za razvoj RGM koji se ne dovodi u vezu sa rizicima seksualnog ponašanja. Osnovni mehanizam je smanjena otpornost na delovanje onkogenih faktora i lakša replikacija virusa. Utvrđeno je da rizik raste sa intenzitetom i dužinom trajanja pušačkog staža (127, 131-135). Posebno je izražen za sadašnje pušače, kod kojih se rizik povećava čak i do 27 puta (136). Ispitivanjem uticaja duvana kod mladih žena, dokazana je povezanost između infekcije onkogenim genotipovima HPV i minimalno abnormalnim nalazom PAPA testa i razvoja CIN3 (136). U velikoj multinacionalnoj longitudinalnoj studiji kojom su obuhvaćene žene iz EPIC studije (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), osim ispitivanja povezanosti između pušenja i razvoja CIN3 i invazivne forme bolesti, ispitivan je uticaj prestanka upotrebe duvana. Pušački status, dužina i intenzitet pušenja ukazali su dvostruko uvećanje rizika za razvoj obe promene, a prestanak pušenja umanje rizika koje se registruje već posle pet godina promene ove navike (138). Upotreba duvana ispitivana je i kao rizik za pasivne pušače. Rezultati meta-analize Zeng i sar. su nedvosmisleno ukazali na postojanje rizika za pasivne pušače. Rizik od nastanka RGM bio je 73% (OR = 1.73, 95% CI = 1.35 - 2.21, $p < 0.001$) veći za žene pasivne pušače u odnosu na one koje nisu izložene duvanskom dimu (139).

1.2. Prevencija raka grlića materice

Rak grlića materice spada u retke bolesti za koje postoje mogućnosti tri nivoa prevencije. Svaki od nivoa usmeren je na faze prirodnog toka i razvoja bolesti. Dodatno, zahvaljujući sporom prirodnom toku, jednostavnim i lako dostupnim metodama pregleda, moguće je bolest otkriti u preinvazivnoj fazi kada je lečenje uspešno.

Primarna prevencija nastanka RGM se odnosi na mere sprečavanja infekcije HPV. Uz mera zdravstvene edukacije o načinu prenošenja infekcije, značaju udruženog delovanja faktora rizika i mogućim merama prevencije, poslednjih desetak godina su na raspolaganju i vakcine protiv najčešćih genotipova HPV. U odnosu na broj genotipova na koje podstiču stvaranje antitela, do sada su u svetu dostupne dvovalentna (protiv genotipova 16 i 18), četverovalentna (6,11,16,18) i devetovalentna vakcina (6,11,16,18,31,33,45,52,58). Vakcine sadrže virusu slične partikule (kopije L1 virusnog strukturalnog proteina bez virusne DNK), koje stimulišu imunski odgovor. Prema dosadašnjim rezultatima praćenja, ove vakcine su visoko imunogene, dovode do stvaranja dugotrajnog visokog nivoa antitela, koji je različit zavisno od karakteristika grupe koja je praćena (uzrast, vrste promene, dužinu praćenja i dr.). Efektivnost vakcine kod prethodno neinficiranih osoba dostiže 98%-100%. Velike dugogodišnje studije praćenja efektivnosti, imunogenosti i bezbednosti vakcina (od 5-9 godina), nisu zabeležile kod vakcinisanih osoba pojavu prekanceroznih promena, bradavica ili infekcije koje su povezane sa genotipovima na koje su napravljene vakcine. Za sve tri vakcine utvrđene su indikacije, vreme i način davanja, broj doza, kao i ograničenja, kontraindikacije i mere opreza (68,110-114).

Pored dobrih rezultata ovih profilaktičkih vakcina, u novije vreme sve više se razmišlja o potrebi razvoja terapijske vakcine koja bi doprinela smanjenju opterećenja RGM. Rad na stvaranju ove vakcine ide u pravcu pokretanja ćelijski-posredovane imunske reakcije za lečenje HPV infekcije i maligne bolesti. Smatra se da su rani geni E6 i E7, zbog njihove uloge u ćelijskog ciklusa i procesu karcinogeneze, idealna meta za pripremu terapijske vakcine. Do sada obavljena klinička ispitivanja pokazuju napredovanje primenom nekoliko strategija i dva kandidata za vakcinu (VGX-3100 DNA vakcina i ADXS11-001 bakterijska vektorska vakcina) (115).

Sekundarna prevencija podrazumeva rano otkrivanje promena u ćelijama grlića materice u presimptomatskoj fazi i blagovremeno preduzimanje prvih mera lečenja.

Tercijarna prevencija se sprovodi u cilju smanjenja nesposobnosti do koje može doći usled uznapredovale bolesti. Podrazumeva terapiju maligne promene (hiruršku i/ili radiološku, a takođe i hemioterapiju u kasnijem stadijumu), ali i palijativnu negu obolele žene (116).

1.2.1. Skrining: definicija i osnovni principi

Prema definiciji, skrining predstavlja preliminarno otkrivanje neprepoznatih poremećaja zdravlja u presimptomatskoj fazi bolesti, uz pomoć lako i brzo primenljivih postupaka. Osnovni cilj je rano otkrivanje poremećaja zdravlja, na čiji se tok i ishod može delovati. Predstavlja epidemiološku meru sekundarne prevencije i ima cilj da se otkrivanjem oboljenja u presimptomatskoj fazi i promptnom terapijom zaustavi napredovanje bolesti. Postoje izvesne specifičnosti skrininga za RGM. Pored tradicionalnog, sekundarnog skrininga (rano otkrivanje maligne lezije, npr. Papanikolau testom), skrining HPV pripada primarnoj prevenciji (otkrivanje faktora rizika koji može da dovede do pojave malignog procesa).

U odnosu na populaciju i način sprovođenja može biti masovni (celokupna populacija ili veći deo), selektivni (populacija sa visokim rizikom od obolevanja), oportuni (samoinicijativni odlazak kod lekara, drugim povodom) i multipli (primena više skrining testova).

Osnovni principi skrininga se odnose se na ispunjavanje kriterijuma vezanih za oboljenje odnosno, poremećaj zdravlja zbog kojeg se sprovodi skrining, kao i kriterijuma u vezi skrining testa.

U odnosu na poremećaj zdravlja to su bolesti/zdravstveni poremećaji koji su važan zdravstveni problem, sa ozbiljnom prognozom, za čije rane oblike postoji adekvatan tretman, a čije ranije otkrivanje doprinosi boljem ishodu po ispitanika, zatim za koje postoji dovoljno dug i učestao period presimptomatske faze i koje imaju dobro poznat prirodni tok.

Pre započinjanja sprovođenja organizovanog skrininga potrebno je obezbediti kontinuitet sprovođenja, sistem pozivanja, zakazivanja i praćenja učesnica, pripremiti protokol otkrivenih slučajeva oboljenja u skriningu, dobru informisanost o koristi i mogućoj šteti od skrininga i ostale važne stručne i organizacione elemente. Za procenu efektivnosti skrining programa prate se procesni i ishodni indikatori (116-119).

Raspoložive metode sekundarne prevencije RGM, odnosno skrining testovi su vizuelni pregled grlića materice golim okom uz primenu 3% sirćetne kiseline (VIA) ili

Lugolovog rastvora (VILI), zatim konvencionalni citološki Papanikolau test (PAPA test), citološki test na tečnoj podlozi (LBC) i HPV tipizacija.

PAPA test se uglavnom koristi u organizovanim skrining programima širom sveta i svrstava se u najuspešnije skrining testove uopšte (pouzdanost testa je oko 80%) (8,120,121). Međutim, i pored dobrih karakteristika testa i jednostavnosti primene, uočen je veliki procenat lažno negativnih testova. Među najčešćim razlozima su neadekvatno uzorkovanje i priprema materijala, ali i neuspešna interpretacija nalaza. Stručna javnost je reagovala uvođenjem nove metode u cilju poboljšanja kvaliteta preparata i prikaza ćelija u razmazu. Test je unapređen tehnikom bojenja i pripremom preparata na tečnoj osnovi - Liquid based cytology (LBC) (122,123).

Vrlo brzo po utvrđenoj povezanosti HPV infekcije sa nastankom RGM, plasirana je metoda HPV testiranja, kao skrining test u organizovanom skriningu. Uvođenjem molekularnih tehnika u skrining program započela je nova era prevencije RGM. Među prvim uočenim benefitima ovog testa je primena HPV analize kod žena sa dvosmislenim rezultatima PAPA testa (ASCUS, CIN1) gde bi nalaz imao značaj prognostičkog markera. Takođe se ističe mogućnost otkrivanja infekcije visoko i nisko rizičnim genotipovima HPV kod žena sa urednim citološkim nalazom i smanjenje procenta lažno negativnih rezultata PAPA testom, kao i mogućnost otkrivanja premalignih promena. Senzitivnost testa varira od 50% do 95%, s tim da je kod žena starijih od 35 godina oko 90%. U kombinaciji sa PAPA testom dostiže se izrazito visoka osetljivost i negativna prediktivna vrednost (99%) (75, 124,125).

Od 2015. godine u dodatku Evropskog vodiča za osiguranje kvaliteta skrininga, date su osnovne preporuke za organizovani program skrininga u kojima se osim PAPA testa kao primarni skrining test može koristiti i HPV test. Preporuka je da se koristi samo jedan primarni test, ali i da se sa rutinskom primenom HPV primarnog skrining testa započinje od 30. i završava sa 60 ili 65 godinom života. U nekim zemljama Evrope započeta je primena HPV testa kao skrining metode, ali u različitim kombinacijama sa PAPA testom. Žene sa pozitivnim rezultatom HPV testa se obavezno upućuju na "citološku trijažu" i dalju dijagnostiku, a one sa negativnim planiraju za sledeću kontrolu za 5 godina (70,118, 126). Ograničenja primene HPV testa odnose se prevashodno na primenu ovog testa u sklopu oportunog skrininga i kod mlađih žena jer je infekcija u visokom procentu tranzitorna (114, 128).

U Vodiču za skrining i ranu dijagnostiku cervikalnih prekanceroznih lezija i kancer u SAD, su takođe detaljno opisane preporuke za rad. One obuhvataju strategije za skrining prema starosti žena, uključujući i upotrebu citologije i testiranja na HPV visokog rizika, zatim praćenje žena nakon skrininga (sa pozitivnim i negativnim nalazom, određivanje intervala skrininga), pitanje starosti za izlazak iz skrininga, razmatranje pristupa primene HPV testiranja kao metode primarnog skrininga i strategije skrininga za žene koje su vakcinisane protiv HPV16 i HPV18 infekcija (130).

1.2.2. Uticaj skrining programa na obolevanje i umiranje od raka grlića materice

Podaci o smanjenju obolevanja i umiranja od RGM je dobro dokumentovani u brojnim publikacijama. Sve prikazuju značaj višedecenijskog sprovođenja kvalitetno pripremljenih programa sa visokim obuhvatom ciljne populacije. Najpre su počeli da se sprovode u Nordijskim zemljama, a zatim i u većini zemalja Evrope (8,121,129).

Iako efekat skrininga zavisi od brojnih faktora koji se razlikuju u različitim populacijama (udela žena po dobnim grupama, prevalencija preinvazivnih lezija u dobnim grupama, efektivnosti dijagnostičkog i terapijskog praćenja u eliminaciji prekursora), visoko kvalitetan citološki skrining sa visokim obuhvatom ciljne populacije značajno je uticao na smanjenje mortaliteta od skvamocelularnog RGM (80%-90% svih cervikalnih kancera) (130).

Skrining interval, odabir ciljne populacije i način pozivanja žena u organizovanom skrining programu koji koristi PAPA test, se razlikuje od zemlje do zemlje i prilagođen je epidemiološkoj situaciji i raspoloživim mogućnostima. Najmlađi uzrast žena kojima se preporučuje skrining je 18 godina a najstariji 69 godina (u Australiji) (41, 131-133).

U našoj zemlji organizovani skrining RGM se sprovodi u vidu decentralizovanog programa prema Uredbi o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice (2013. godina). Skrining test je PAPA test, a skrining interval tri godine. Model programa je urađen prema preporukama Evropskog vodiča (118,134).

Osim organizovanog skrininga sprovodi se i oportuni, koji takođe doprinosi smanjenju učestalosti obolevanja od RGM. Međutim, ima nedostataka koji ga po ukupnom efektu stavljaju iza organizovanog skrininga. Pre svega, ukupno smanjenje stope RGM nije tako veliko kao u organizovanom skriningu. Efektivnost varira od zemlje do zemlje, i uglavnom na test dolaze iste žene iz viših socioekonomskih grupa. Smatra se da je pogodniji za zemlje u kojima nisu potrebne velike aktivnosti za pozivanje žena i smanjenje stope

obolevanja. Takav primer je Francuska, gde se oportuni skrining sprovodi duži niz godina i imaju odlične rezultate (41).

Takođe je važno praćenje održavanje postignutog obuhvata i efektivnosti ove mere prevencije u populaciji žena određene geografske teritorije. Pozitivne rezultate u tom smislu prikazuju autori iz Nordijskih zemalja. Tokom šest decenija dugog praćenja skrininga u Danskoj, beleži se porast obuhvata skriningom i opadanje učestalosti skvamocelularnog RGM kod žena starosti preko 30 godina. Analiza podataka o obavljanju skrining testa i uticaju na obolevanje od RGM u populaciji žena u Švedskoj, ukazala je na značaj redovnog obavljanja ovog testa. Utvrđen je pozitivan efekat za sve dobne grupe, i veći rizik od nastanka RGM kod žena koje ne poštuju interval skrininga (135,136).

Trendovi u Nordijskim zemljama su važna (možda i najbolja) baza dokaza dugoročne efikasnost kvalitetnih programa masovnog skrininga, koji su uvedeni u vreme kada je incidencija RGM u ovim zemljama bila veoma visoka (1960-ih godina). U Danskoj na primer, u to vreme incidencija je bila ekvivalentna onoj koja se danas vidi u Ugandi i Zimbabveu. Ovi podaci poslužili su i drugoj važnoj svrsi. Korišteni su za konstruisanje modela efikasne intervencije za uvođenje skrining u šest zemalja Baltika, centralne i istočne Evrope, koje imaju visoke stope incidencije i odsustvo skrining programa. Cilj radne grupe koja je dobila zadatak da katalizuje implementaciju aktivnosti, bio je da proceni broj žena koje bi mogle biti pošteđene od RGM u njihovom regionu u narednih 25 godina, ukoliko bi se program uveo do 2017. godine. Napravljena su dva scenarija. Prvi – bez promene (i dalje nema skrininga) i drugi – uvođenje skrininga od 2017. sa nivoom efikasnosti koji je istorijski viđen u Danskoj. Prema prvom scenariju očekuje se da će incidencija RGM i dalje biti u porastu u skoro svih šest navedenih zemalja. Prema drugom, sa usvajanjem efikasnog programa prevencije i skrininga postiglo bi se postepeno smanjenje od 50%-60% slučajeva RGM do 2040. godine. Drugim rečima, preveniralo bi se obolevanje 1500 žena u Estoniji i više od 150.000 žena u Rusiji (137).

Evidentan je i uticaj skrininga na obolevanje i umiranje od RGM u populaciji žena na području SAD. Od uvođenja cervikalne citologije polovinom dvadesetog veka, RGM koji je bio među vodećim uzrocima smrti sada se nalazi na 14. mestu. Smanjenje mortaliteta je rezultat povećane detekcije RGM u ranoj fazi, otkrivanja i lečenja preinvazivnih promena kada je 5-godišnja stopa preživljavanja oko 92%, što smanjuje ukupnu incidenciju invazivne bolesti. Podaci ukazuju da polovima žena kod kojih je dijagnostikovao RGM nisu nikad učestvovala u skriningu, a dodatnih oko 10% su izostale sa skrininga u poslednjih 5 godina.

U SAD se obavlja oportuni skrining i u njemu uglavnom ne učestvuju subpopulacije žena iz sredina sa manjim resursima, medicinski nepovoljnijim uslovima, što invazivni rak cerviksa uvrštava u bolesti socio-ekonomskih, geografskih i rasnih dispariteta (46, 138,139).

Uz stalni rad na očuvanju postignutog i poboljšanjima tamo gde je to potrebno, postavljaju se novi zadaci na unapređenju efikasnosti skrininga i prevencije RGM u celini. Osnova je svakako povećanje obuhvata i kontrola kvaliteta skrininga (124, 140).

1.3. Geografski informacioni sistem (GIS)

1.3.1 Definicija GIS-a

Po najčešće korišćenoj definiciji Geografski informacioni sistem (GIS) je sistem za prikupljanje, skladištenje, analiziranje i prikazivanje prostornih entiteta i njihovih atributa, koji se koristi za rešavanje složenih istraživačkih projektnih problema i problema upravljanja (141).

Naziv i akronim potiču iz Severne Amerike, a od početka razvoja ove informacione tehnologije opisuju se tri ključna aspekta: podaci i formiranje baza, kreiranje mapa i analitičke mogućnosti. Definicija GIS ima puno i sve su usmerene na glavne funkcionalne elemente sistema (142,143). Opisuje se kao kompjuterski sistem za prikupljanje, obradu, prenos, arhiviranje i analizu podataka koji imaju i geografsku referencu. Predstavlja skup digitalnih i interaktivnih karata i kompjuterski alat za rešavanje geoprostornih problema. Posедуje sistem za distribuciju geoprostornih informacija i alate za analiziranje veza i odnosa između geoprostornih informacija (144). U brojnim opisima karakteristika GIS-a u literaturi ističe se važnost otkrivanja prostornih obrazaca koji se mogu propustiti primenom drugih metoda i tabelarnim prikazivanjem rezultata.

Osnovne radne komponente GIS-a su: unos podataka, zatim skladištenje, pretraživanje i obrada podataka, transformacije, analize i modelovanje prostornih podataka, prikaz prostornih podataka u formi geografskih karata, izveštaja i planova (145).

Danas GIS ima široku primenu u skoro svim oblastima privrede, šumarstvu, turizmu, državnoj upravi, upravljanju infrastrukturom, saobraćaju i transportu, arheologiji, antropologiji zaštiti životne sredine, medicini i zdravstvu.

1.3.2. Elementi i karakteristike GIS-a

Među najvažnijim karakteristikama GIS-a izdvaja se povezanost sa drugim bazama podataka, s tim da su sve informacije povezane prostornim karakteristikama. Svi podaci koji se unose u bazu GIS-a imaju geografsku referencu kao primarni način skladištenja i pristupa informacijama. GIS integriše tehnologije i na taj način poseduje sveobuhvatnost koja mu daje mogućnost analiziranja podataka različitih izvora, stvaranje statističkih modela i mapa.

Podaci koji se unose u bazu mogu se opisati kao dve vrste karaktera podataka, prostorni i atributivni. Prostorni podaci su podaci sa geografski poznatom lokacijom na površini Zemlje (predstavljani kao grid koordinate ili u stepenima geografske širine i dužine). Atributivni podaci služe za izražavanje negeometrijskih karakteristika entiteta (146).

U odnosu na karakter podataka i strukturu zapisa, koji se integrišu u GIS-u opisuju se kao:

- rasterski (slikovni) podaci
- vektorski podaci (tačka, linija i poligon)
- alfa-numerički podaci (tabelarni podaci, najveći broj atributskih podataka)
- digitalni model visina (organizovani skup podataka u digitalnom obliku kojim se može prikazati reljef u trodimenzionalnoj slici).

Glavni elementi GIS-a su hardver i softver. Hardver čini kompjuterska oprema i mreža za povezivanje sa eksternim uređajima koji sadrži uređaje za unos, prikaz, skladištenje podataka kao i opremu za prenos podataka. Autori koji se bave GIS-om u svojim publikacijama navode i treću važnu komponentu, a to je dobro obučeni kadar (146-148).

Osnovu GIS-a čini relacionalna baza podataka. Relacionu bazu čine podaci, sistem za upravljanje bazom podataka, server aplikacija, Web server i korisničke aplikacije.

Kao osnovne funkcije GIS-a, prepoznate su podrška sistemu odlučivanja, prostorna analiza i vizualizacija. Uz ove funkcije to su još prostorno modeliranje, proizvodnja karata u vidu kartograma i trodimenzionalnih prikaza, animacija, formiranje tabela i grafikona.

GIS omogućava integraciju raznih vrsta podataka kroz dodeljivanje slojeva i njihovo slaganje jednog preko drugog (146,149).

Sistem GIS softvera čine 5 podsistema:

- Podsystem za unos podataka
- Podsystem za procesiranje podataka
- Podsystem za skladištenje i upravljanje podacima
- Podsystem za prostornu analizu
- Podsystem za prikaz podataka

GIS softveri se dele na desktop GIS programe (za pregled, uređivanje i analizu), sisteme za upravljanje bazama podataka, WebMap servere, serverske GIS programe, Web GIS klijentske programe, GIS biblioteke, mobilni GIS (softver za korišćenje GIS-a na mobilnim uređajima (146,150).

Aplikacije za rad sa GIS razvijaju se i kao komercijalne i kao open source, u vidu online ili desktop verzija. Na tržištu su najviše zastupljeni programi kompanije ESRI (ArcView, ArcGIS, ArcSDE, ArcIMS, ArcWeb), Clark Labs (IDRISI), Autodesk (MapGuide), Hexagon Geospatial (Erdas Imagine) i drugi. Od open source aplikacija se najčešće koriste QGIS i GRASS.

GIS aplikacije pružaju mogućnost razmene informacija sa drugim softverima, saradnje sa programima za obradu slika i snimaka, kao i CAD (147, 151-152).

Osim navedenih karakteristika koje doprinose unapređenju u radu, postoje i izvesna ograničenja. Neka od njih se odnose na problem gubitka informacija (administrativne, političke i td.), a neke na problem tumačenja grupisanih podataka, obzirom da su prostorni podaci u GIS obično izvedeni iz podataka koji su prikupljeni u druge svrhe (150).

1.3.3. Primena GIS-a u sistemu zdravstvene zaštite

GIS prikazuje informacije na jasan i vizuelno upečatljiv način. Obezbeđuje profesionalcima različitih profila u zdravstvenom sistemu, da brzo dobiju tačne i integrisane informacije iz različitih baza podataka. Primenom funkcija GIS-a, kao što su upit, statistička analiza podataka, geografska i prostorna vizualizacija, omogućeno je predviđanje, planiranje i preporučivanje intervencija sa zadovoljavajućim nivoom pouzdanosti. Do danas su razvijene i u radu se koriste GIS analiza slojeva podataka, bafer analiza i analiza mreže, ekstrapolacija i Web GIS.

Geografske informacione tehnologije udružene sa epidemiologijom i biostatistikom značajno doprinose unapređenju istraživanja u zdravstvu, a posebno u oblasti javnog zdravlja, epidemiologije i organizaciji zdravstvenih usluga (151).

Standardizovano georeferenciranje podataka olakšava strukturirane pristupe upravljanju podacima. Resursi javnog zdravlja, specifične bolesti i drugi zdravstveni događaji mogu se mapirati u odnosu na njihovo okruženje i postojeću zdravstvenu i socijalnu infrastrukturu.

GIS pomaže pri izradi tematskih mapa. U njima se intenzitet promena, bez obzira da li su to učestalost obolevanja, prisustvo i gustina vektora ili vrednosti drugih indikatora iz životne sredine, rangiraju na različite vizuelno lako razumljive načine (intenzitet boje, druga boja, simboli različite veličine). Dodatno, GIS daje mogućnost postavljanja interaktivnih upita za informacije koje se nalaze u mapi, tablici ili grafikonu. Omogućava dinamičnu vezu između baza podataka i mapa tako da se ažuriranja podataka automatski reflektuju na mapama (152,153).

Vizualizacija: moćnim alatkama za prikazivanje prostornih informacija na nivou pojedinačne pojave omogućava se sagledavanje geografske distribucije i varijacija bolesti, njihova prevalencija i učestalost (152,154).

Analiza slojeva podataka: nanošenje slojeva podataka, jedan preko drugog, putem multikriterijskog modeliranja pomaže u razumevanju povezanosti između pojavljivanja bolesti i odabranih faktora iz odabranog domena (karakteristike životne sredine, geografske karakteristike područja i drugo) (154).

Bafer analiza (analiza blizine): GIS omogućava kreiranje zona i ispitivanje karakteristika od značaja za određenu problematiku unutar zone interesovanja (zona određenog prečnika oko zdravstvene ustanove prema proceni istraživača). Bafer analize se mogu koristiti za mapiranje zona uticaja za razmnožavanje vektora i ukazati gde je potrebno intervenisati (151).

Analiza mreže: unapređeni pristup analize podataka geodemografske dinamike postojeće mreža zdravstvenih ustanova. Analiziraju se podaci organizacije rada i oblasti delovanja zdravstvenih ustanova i usklađivanje sa potrebama populacije. Može da identifikuje područja sa kojih se pacijenti slivaju u postojeće zdravstvene centre i otkrije područja i lokacije gde se javlja potreba za novim zdravstvenim objektom. Doprinosi u delu analize rada zdravstvene terenske službe i preporuka za najefikasniju putanje kretanja (analiza faktora saobraćaja i obrazaca naselja i ulica). Takođe priprema tačne i pravovremene informacije o tome gde se

nalaze zdravstvene ustanove i koje usluge obezbeđuju, kao i uputstva i mape o tome kako doći do njih (155).

Web GIS: jedan od novijih pravaca razvoja GIS tehnologije. Zdravstveni podaci se čuvaju na centralnom serveru kojem se pristupa sa radnih stanica - terminala povezanih sa serverom preko interneta. Zahteva razvijene metode zaštite podataka (156).

GIS obezbeđuje i obavljanje statističkih analiza, ekstrapolacija i interaktivnih upita (151).

U oblasti javnog zdravlja GIS je prepoznat kao moćan resurs za obezbeđivanje informacija koje se dobijaju integrisanjem podataka iz različitih izvora. Mapira, vizualizuje problem u zajednici koji treba da se analizira i potom donese odluka za njegovo rešavanje. Takođe obezbeđuje analitički okvir u kojem donosioci odluka mogu razumeti probleme i formulisati odgovor, poboljšavajući upravljanje incidentima i planiranje u javnom zdravlju. Koristi se za upravljanje podacima epidemiološkog nadzora, evaluacije programa, vanredne situacije, epidemiološka istraživanja, promociju zdravlja, administratorske sisteme (156).

GIS ima značajnu ulogu u jačanju procesa epidemiološkog nadzora, upravljanja podacima i analizama podataka iz domena epidemiologije zaraznih i nezaraznih bolesti. Pruža odlične mogućnosti za vizualizaciju i analizu epidemioloških podataka, otkrivanje trendova, zavisnost i međusobnu povezanost koje bi bili znatno teže uvideti tabelarnim prikazom. Resursi javnog zdravlja, specifične bolesti i važni događaji mogu da se mapiraju u odnosu na karakteristike životne sredine, postojeću zdravstvenu i socijalnu infrastrukturu. Mapiranjem svih ovih informacija zajedno kreira se snažna alatka za praćenje i upravljanje bolestima i programima javnog zdravlja.

GIS omogućava da se praćenjem poznatih faktora od značaja za porast obolevanja (uključujući i negativne uticaje iz životne sredine, obolevanje u oblasti veterine od značaja za humanu populaciju, određene navike u ponašanju u populaciji, socio-ekonomske prilike), prepozna populacija u riziku i organizuje efikasnije reagovanje (157). Zahvaljujući razvijenim softverskim paketima koji povezuju podatke o obolelima i njihovu prostornu distribuciju, omogućena je vizualizacija georeferenciranih podataka o obolelima (155,158).

U bolnicama se često koristi u analizama izveštaja o radu i organizaciji svih službi, obima i kvaliteta usluga, analizama o raspoloživim resursima, ali i u prikupljanju i analizi podataka za istraživački rad. Specifična je upotreba GIS-a za potrebe službe koja obavlja terenske zdravstvene usluge. Može da doprinese u domenu uočavanja eventualnih poteškoća, pronalaženju rešenja i boljem planiranju aktivnosti (razmatra polazne lokacije, broj

raspoloživih ekipa i vozila, potrebe na teritoriji nadležnosti, minimalnu, srednju i maksimalnu udaljenost, raspoložive saobraćajnice, gustinu saobraćaja i moguće alternative u vreme najvećeg opterećenja i špica u saobraćaju i sl.) (151,153,156).

1.3.4. Primena GIS-a u istraživanjima malignih tumora

Istraživanje prostorne distribucije malignih bolesti se tradicionalno zasniva na metodama deskriptivne epidemiologije. Podaci o prostornoj distribuciji, učestalosti obolevanja i umiranja, karakteristikama obolelih osoba na određenoj teritoriji, su podaci rutinskog nadzora i potiču iz regionalnog ili nacionalnog registra za rak. U skorije vreme se u epidemiologiji za potrebe analize epidemiološke situacije malignih bolesti i procene potrebnih mera intervencije, uz ove podatke koriste funkcije GIS-a. Ovakav pristup daje dodatni kvalitet uvidom u prostornu distribuciju obolevanja, jer može da otkrije odnose i eventualne uticaje faktora rizika koji se bez primene informacionih tehnologija ne mogu uočiti. U osnovi primene GIS-a je sposobnost integrisanja podataka različitih izvora koji su dobijenih za različite svrhe, i da se uz preciziranje tačne lokacije obolelih otkriju prostorni obrasci na manjim geografskim područjima koji se na drugi način ne mogu videti. Specifične funkcije GIS-a u istraživanjima malignih bolesti mogu se grupisati u četiri šire kategorije: integracija i upravljanje podacima koji potiču iz različitih izvora, vizualizacija (georeferenciranje podataka i formiranje mapa), prostorna analiza (ispitivanje slučajnosti uočenih prostornih obrazaca) i matematičko modelovanje. Matematičko modelovanje je finalna i na određeni način, najviša funkcija GIS-a. Ono se koristi za procenu oblika odnosa između različitih faktora. Glavna primena je u proceni izloženosti karcinogenima na određenim geografskim lokacijama u cilju testiranja hipoteza o izloženosti kancerogenima i pojavi bolesti (142,150).

Integracija podataka koji potiču iz različitih izvora obezbeđuje posmatranje njihovih međusobnih odnosa i pruža mogućnost da se preko njih izračunaju novi relevantni podaci. Naime, korišćenjem precizno georeferenciranih podataka o lokacijama obolelih, izvora štetnih delovanja u životnoj sredini, ili udaljenosti od zdravstvene ustanove može se doći do informacija koje ukazuju na povećan rizik od izloženosti faktorima rizika u okruženju, gde i koje mere programa prevencije treba intenzivirati, da li za populaciju cele posmatrane teritorije ili samo jednog dela populacije, potrebu reorganizacije ili jačanja određenih profila zdravstvene službe ili otvaranja novih objekata na procenjenoj lokaciji (151-154).

Formiranje mapa visokog kvaliteta daje mogućnost upečatljivog vizualnog utiska ne samo na epidemiologe, već i ostale zainteresovane učesnike u javnom zdravlju. Neophodan preduslov su kvalitetni, potpuni podaci, ali i dobro poznavanje načina vizualnog prikazivanja podataka. Savremene GIS aplikacije imaju široke mogućnosti, od kloroplet mapa, simbola iste boje a različitog intenziteta, simbola u različitim bojama ili upotreba različitih simbola do gradiranih i stratifikovanih mapa. Osnovna karakteristika podataka o obolevanju od raka koja vodi ka izboru simbola u mapi, je da li se prikazuju kategorije ili količine, odnosno kvantitativni podaci. Kategorijske razlike u prikazivanju prostorne distribucije malignih bolesti su slučajevi oboljenja i kontrole. Oni dalje mogu da se prikazuju u odnosu na izabrane razlike (prema polu, rasi, etničkoj pripadnosti, socio-ekonomskoj kategoriji). Simboli koji dobro pokazuju kategorijalne razlike su nijanse boje i oblik simbola. Kvantitativni podaci (brojevi, rangovi, stope i procenti) se na primer dobro uočavaju primenom različitih boja i simbola različite veličine. Osim navedenih, postoje i druge karakteristike simbola koje se mogu koristiti i varirati (155,156). Sledeća važna odluka je određivanje klasa/intervalu podataka i odabir veličine geografskog područja koji će se prikazati. Isti broj slučajeva prikazan na manjoj zoni interesovanja ili na celoj površini teritorije može da prikaže potpuno drugačiju situaciju (157,158). Podaci iz literature ukazuju da se za kreiranje mapa koje treba da posluže za procenu daljih aktivnosti iz domena prevencije, uglavnom koriste podaci o obolevanju (stopa incidencije). Najverovatniji razlozi su da incidencija pruža informacije o anatomskim i histološkim karakteristikama raka, bolje opisuje obim problema u populaciji i omogućava poređenje podataka između zemalja. Podaci se mogu koristiti kao agregirani i individualni, zavisno od dostupnosti podataka, postavljenih ciljeva i veličine geografske skale (nivoa prostorne jedinice istraživanja). U svakom slučaju, obavezna je bezbednost i anonimnost podataka o obolelima i nemogućnost identifikovanja na kreiranim mapama (156,157).

Mape kreirane primenom GIS-a prikazuju određenu prostornu distribuciju obolelih ili umrlih od malignih bolesti, sa ili bez uočenih geografskih varijacija. Obzirom da se dobijeni prostorni obrazac ne mora uvek dovesti u vezu sa faktorima rizika, već i drugim uticajima kao što su sprovođenje preventivnih pregleda, karakteristike zdravstvenog sistema, uticaj socio-ekonomskih razlika i drugih faktora, čak i kad ne ukazuje na geografsku neravnomernost, postavlja se pitanje da li je on slučajan ili može odrediti pravac daljih istraživanja. Ukoliko postoji statistički podatak o grupisanju slučajeva raka, to je povod da se ispita verovatnoća prisustva rizika koji može da se dovede u vezu sa grupisanjem obolelih. U

te svrhe se koriste testovi za ispitivanje prostorne slučajnosti koji su prilagođeni geografskoj distribuciji populacije u riziku. Ukoliko se odbaci slučajnost prostornog obrasca, onda postoji verovatnoća neravnomerne raspoređenosti nekog od prediktora bolesti, koji se može dalje istraživati. Slučajnost prostornog obrasca se rutinski ne testira (izuzetak su atlas malignih bolesti Kanade, Španije i Njujorka), već se uglavnom primenjuje u istraživačke svrhe za određenu lokalizaciju raka na specifičnom geografskom području. Danas su dostupni brojni testovi za ispitivanje prostorne slučajnosti, među kojima testovi za procenu globalnog grupisanja i testovi za detekciju klastera. Sve češće se preporučuje primena obe vrste testova istovremeno, čime se povećava statistička snaga dobijenih rezultata. Testovi za globalno ispitivanje grupisanja se primenjuju za ispitivanje nekog područja, gde nema posebnog interesovanja za specifično lociranje klastera. Otkrivaju grupisanje nastalo usled generisanja većeg broja slučajeva nastalih od inicijalnih slučajeva (primer je zarazna bolest), ili usled prisustva većeg broja hazarda na određenoj teritoriji, pri čemu svaki povećava rizik za obolevanje na tom području. U ovoj grupi testova je ispitivanje globalne autokorelacije (Moranov indeks-globalni indikator prostorne povezanosti), koja ukazuje na postojanje tendencije grupisanja sličnih vrednosti, zatim Besag-Newell metoda, Cuzik-Edward k-NN test i mnogi drugi. Tip klastera i pozicija se mogu istražiti daljim analizama primenom lokalnog Moranovog indeksa (lokalni indikator prostorne povezanosti), otkrivanjem “vrućih” i “hladnih” tačaka. Testovi za detekciju klastera, su testovi prostornog skeniranja za lociranje i utvrđivanje statističke značajnosti lokalnih klastera (SaTScan softver) (160,167,168).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Sagledavanje potpunosti podataka o registrovanim slučajevima obolevanja od raka grlića materice u odnosu na uzrast, mesto stanovanja i ekonomsku aktivnost.
2. Prikazivanje primene GIS vizualizacije u sagledavanju prostorne distribucije obolevanja od raka grlića materice u smislu uočavanja grupisanja slučajeva oboljenja na manjim geografskim područjima i promene prostornih obrazaca tokom vremena istraživanja.
3. Ispitivanje slučajnosti prostornih obrazaca obolevanja u odnosu na obezbeđenost i pristupačnost ginekološke zdravstvene zaštita i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima na primarnom nivou, primenom testova prostorne analize.
4. Procenjivanje područja na kojima je potrebno povećati obuhvat žena preventivnim pregledima za rano otkrivanje raka grlića materice i poboljšati program prevencije.

3. METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Dizajn studije i ispitanici

Tip studije

U istraživanju je primenjen deskriptivni epidemiološki metod i GIS tehnologije.

Selekcija ispitanika

U studiju su bili uključeni svi registrovani slučajevi raka grlića materice utvrđeni među stanovnicama Beograda u periodu 2000-2014.godine, stariji od 15 godina. Dijagnozom RGM obuhvaćeni su oboleli sa šifrom C53, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti-deseta revizija, knjiga 1.

Izvori podataka

- a) Kao izvor podataka o obolelima od raka grlića materice u Beogradu korišćeni su Registar za rak u Beogradu, koji se vodi u Gradskom zavodu za javno zdravlje Beograd, za period 2000-2014. godina.
- b) Izvor podataka o stanovništvu Beograda bili su podaci Republičkog zavoda za statistiku iz popisa sprovedenih 2002. i 2011. godine u Srbiji, a za svaku međupopisnu godinu, zvanični podaci iste ustanove o procenjenom broju stanovnika, odnosno osoba ženskog pola.
- c) Podaci o proceni obezbeđenosti ginekološke zaštite i obuhvata preventivnim ginekološkim pregledima pruzeti su iz Godišnjih izveštaja o izvršenju plana rada Službe za zdravstvenu zaštitu žena beogradskih domova zdravlja za period 2000-2014. godina. Obezbeđenost ginekološke zaštite je tumačena prema uslovima u pogledu kadra važećeg Pravilnika za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama. Iz istog izveštaja preuzeti su i podaci o broju poseta ginekologu na dnevnom nivou, koji se koriste za procenu dnevne opterećenosti ginekologa (mera izvršenja je 30 poseta).

3.2. Primenjeni elementi Geografskog informacionog sistema

Vizualizacija i prostorna analiza

Za potrebe geovizualizacije prostornih obrazaca oboljenja i prostorne analize razvijena je geo (prostorna) baza podataka sa podacima o starosti, ekonomskoj aktivnosti, mestu stanovanja u vreme postavljanja dijagnoze, godini postavljanja dijagnoze, prostornoj distribuciji ginekoloških ordinacija domova zdravlja i obuhvatu preventivnim ginekološkim pregledima u domu zdravlja. Na osnovu razvijene prostorne baze podataka, administrativne podele teritorije grada Beograda i njenog vektorskog modela, te procesa geokodiranja adresa

stanovanja u vreme postavljanja dijagnoze i adresa ginekoloških ordinacija kreirana je kartografska (GIS) osnova za izvođenje prostorne analize nad objektima analize.

U okviru prostorne analize korišćene su sledeće GIS tehnike:

- prostorno preklapanje objekata analize kombinovanjem slojeva mapa sa različitim sadržajima, u skladu sa projektovanom bazom podataka;
- osnovne transformacije i analize podataka (sortiranje, filtriranje, osnovna statistika);
- postavljanje upita i generisanje izveštaja po upitima (po posmatranim objektima i/ili lokacijama);
- reklasifikacija, spajanje i druge operacije na objektima (grupisanje, klasterovanje, izdvajanje po određenim svojstvima ili grupama svojstava);
- formiranje bafera oko objekata (identifikacija oblasti na mapama sa predefinisanim međusobnim odstojećima ili drugim svojstvima od interesa za analizu);
- međusobno upoređivanje objekata analize.

Geovizualizacijom, odnosno konstruisanjem tematskih mapa obuhvaćene su mape gustine tačkaka, gradijentne kolor mape i mape sa proporcionalnim simbolima.

Kao osnove za izradu analize razvojem GIS poslužili su javno dostupni podaci (OpenStreetMap) o administrativnoj podeli teritorije grada Beograda sa odgovarajućim prostornim podacima (tzv. shape fajlovi), te podaci o adresama stanovanja i ginekoloških ordinacija dobijeni preko servisa Google Maps primenom open source programa R, (biblioteke ggmap, rgdal i plotGoogleMaps). Za izradu kartografskih prikaza korišćen je open source program QGIS, verzija 3.0.

Sve koordinate i mape zasnovane na koordinatnom sistemu WGS84.

3.3. Statistička obrada podataka

U studiji su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Prikazan je broj obolelih žena po pojedinim opštinama na teritoriji Beograda u periodu 2000-2014. Izračunate su nestandardizovane stope incidencije. Kretanje stopa incidencije od raka grlića materice tokom posmatranog perioda prikazano je linearnim trendovima. Nestandardizovane stope su posmatrane za sve opštine u Beogradu, posebno za opštine užeg gradskog jezgra sa pretežno urbanim uređenjem (Voždovac, Vračar, Zemun, Zvezdara, Novi Beograd, Palilula, Rakovica, Savski venac, Stari grad i Čukarica.) i ostale gradske opštine (Barajevo, Grocka, Lazarevac, Mladenovac, Obrenovac i Sopot). Linearni trend predstavlja linearni regresioni model u kome je nezavisna promenljiva veličina (x) vreme, a izražena je pomoću jednačine: $y = a + bx$. Kao pokazatelji obolevanja korišćene su proporcije, uzrasno-specifične stope i

standardizovane stope incidencije. Stope su računane prema podacima o stanovništvu Beograda na osnovu zvaničnih podataka popisa iz 2002. i 2011. godine i podataka zvanične procene broja stanovnika Republičkog zavoda za statistiku za međupopisne godine (na 100.000 osoba ženskog pola). Urađena je indirektna standardizacija stope incidencije, standardni incidentni odnos (SIR) za svaku opštinu Beograda za period 2000-2014, sa populacijom Beograda kao standardnom. SIR je mera koja govori da li je obolevanje od malignih tumora u nekoj manjoj populaciji (u ovom slučaju u nekoj opštini Beograda) manje ili veće od onog što se očekuje kada bi uzrasna struktura populacije te opštine bila ista kao standardna populacije (u ovom slučaju populacija Beograda). SIR se izračunava tako što se opaženi broj obolelih podeli sa očekivanim brojem obolelih u određenoj opštini koji se dobije u odnosu na standardno stanovništvo Beograda. Ukoliko je broj opaženih slučajeva obolevanja isti kao i broj očekivanih slučajeva, SIR će biti 1. SIR veći od 1 znači da u toj opštini je više obolelih nego što bi se očekivalo, a SIR manji od 1 znači da je u toj opštini manji broj obolelih nego što bi se očekivalo.

Obezbeđenost ginekološke zaštite je izražena kroz broj žena po jednom ginekologu (6500/1) u odnosu na ukupnu populaciju žena (starosti 15 i više godina, sa opštine na kojoj se nalazi Dom zdravlja).

Obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima je zbog izmena u izveštavanju izražena kao procenat populacije žena (starosti 25 godina i više sa opštine na kojoj se nalazi Dom zdravlja), koja je obavila sistematski pregled u cilju ranog otkrivanja raka grlića materice.

Pristupačnost ginekološke zdravstvene zaštite posmatrana je kao geografska razdaljina od registrovanih slučajeva obolevanja do najbliže ginekološke ordinacije na opštini stanovanja u vreme utvrđene dijagnoze (1,67 km-20 minuta hoda).

Prostorna distribucija raka je procenjivana i analizirana korišćenjem prosečne razdaljine mesta stanovanja obolelih od ginekološke ordinacije pomoću tzv. *Global Average Nearest-Neighbour Distance* (ANN). Računata je srednja vrednosti i standardna devijacija. U cilju sagledavanja distribucije raka, korišćena je *point pattern* analiza. Za mapiranje podataka standardizovanih stopa korišten je aktuelni open source GIS alat QGIS, verzija 3.0.

Globalno ispitivanje grupisanja na teritoriji Beograda je testirano metodom globalne autokorelacije, primenom programa GeoDa, verzija 1.12.1. Za procenu prostornog odnosa

varijabli sličnih vrednosti korišten je Moranov indeks, čiju statističku značajnost određuju SD i p=vrednost.

Vrednosti Moranovog indeksa:

>0 do +1 pozitivna autokorelacija (tendencija grupisanja varijabli sličnih vrednosti)

0 odsustvo autokorelacije

<0 do -1 negativna autokorelacija (varijable različitih vrednosti su jedne pored drugih)

Tip i pozicija klastera je analizirana primenom lokalnog Moranovog indeksa (lokalni indikator prostorne povezanosti), čiju statističku značajnost određuje p=vrednost. Klasifikuju se: vruće tačke -varijable visokih vrednosti su jedne pored drugih; hladne tačke -varijable niskih vrednosti su jedne pored drugih; dve vrste "izdvojenih prostora" kada su varijabla visokih i niskih vrednosti u susednom prostornom odnosu.

Detekcija klastera i utvrđivanje statističke značajnosti lokalnih klastera sa visokom stopom, je obavljeno primenom diskretnog Poisson-ovog modela (p=vrednost). Podaci su analizirani pomoću SaTScan softvera verzija 9.6. U analizu su ušli podaci o svim slučajevima oboljenja (broj obolelih i adresa stanovanja u vreme postavljene dijagnoze raka grlića matrice) podaci o populaciji (broj stanovnika ženskog pola po jedinici teritorije posmatranja iz popisnih godina i procena Republičkog zavoda za statistiku za ostale godine perioda istraživanja) i podaci geografskih koordinata (latituda i longituda).

Ispitivanje promene prostornih obrazaca, obavljeno je primenom retrospektivne prostorno-vremenske analize (p=vrednost). Korišćen je prostorno-vremenski permutacioni model, SaTScan softver verzija 9.6. U analizu su ušli podaci o slučajevima oboljenja (prostorna lokalizacija i godina utvrđene dijagnoze raka grlića matrice) i podaci geografskih koordinata (latituda i longituda).

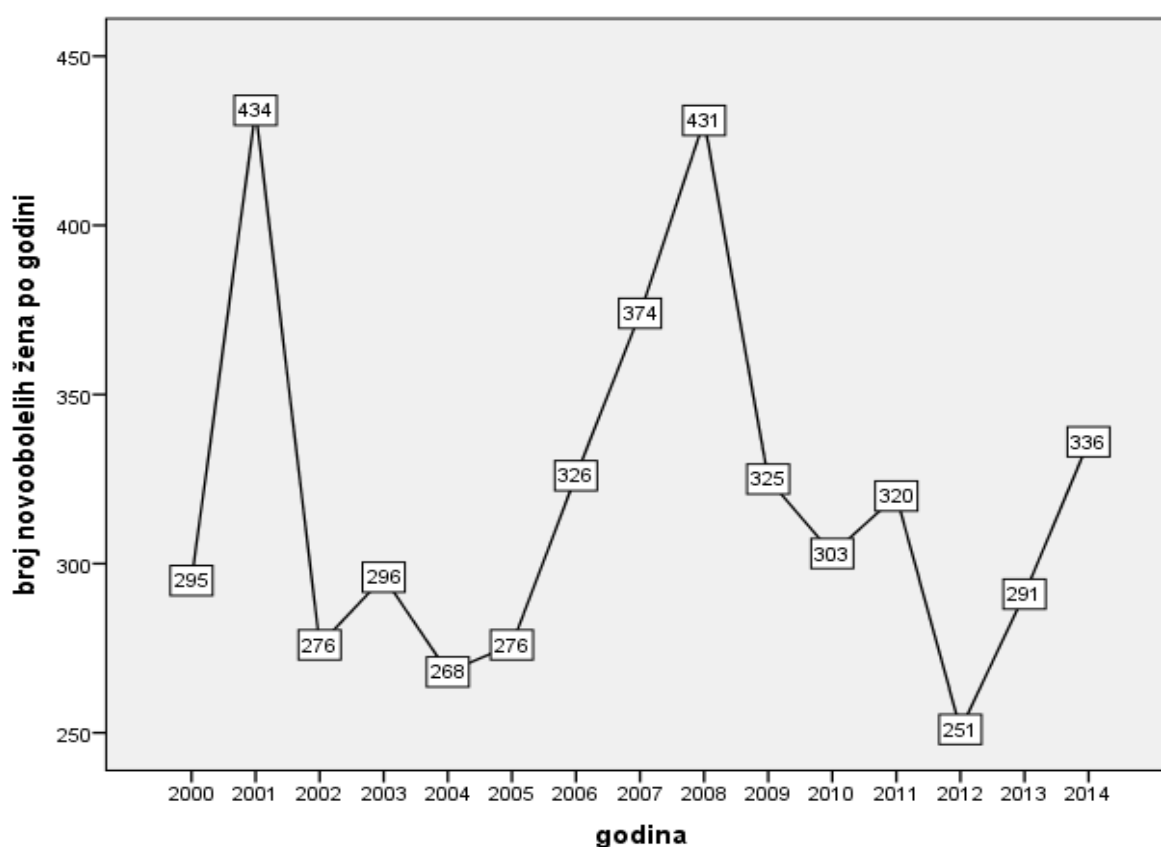
Ispitivanje uticaja nezavisnih varijabli (obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite na primarnom nivou, dnevna opterećenost ginekologa, udaljenost od mesta stanovanja obolelih do doma zdravlja i obuhvat preventivnim pregledima) na varijabilitet zavisne varijable stope obolevanja (SIR) urađeno je primenom hijerarhijskog linearnog modela (IBM SPSS, verzija 22).

4. REZULTATI

4.1. Obolevanje od raka grlića materice tokom perioda istraživanja

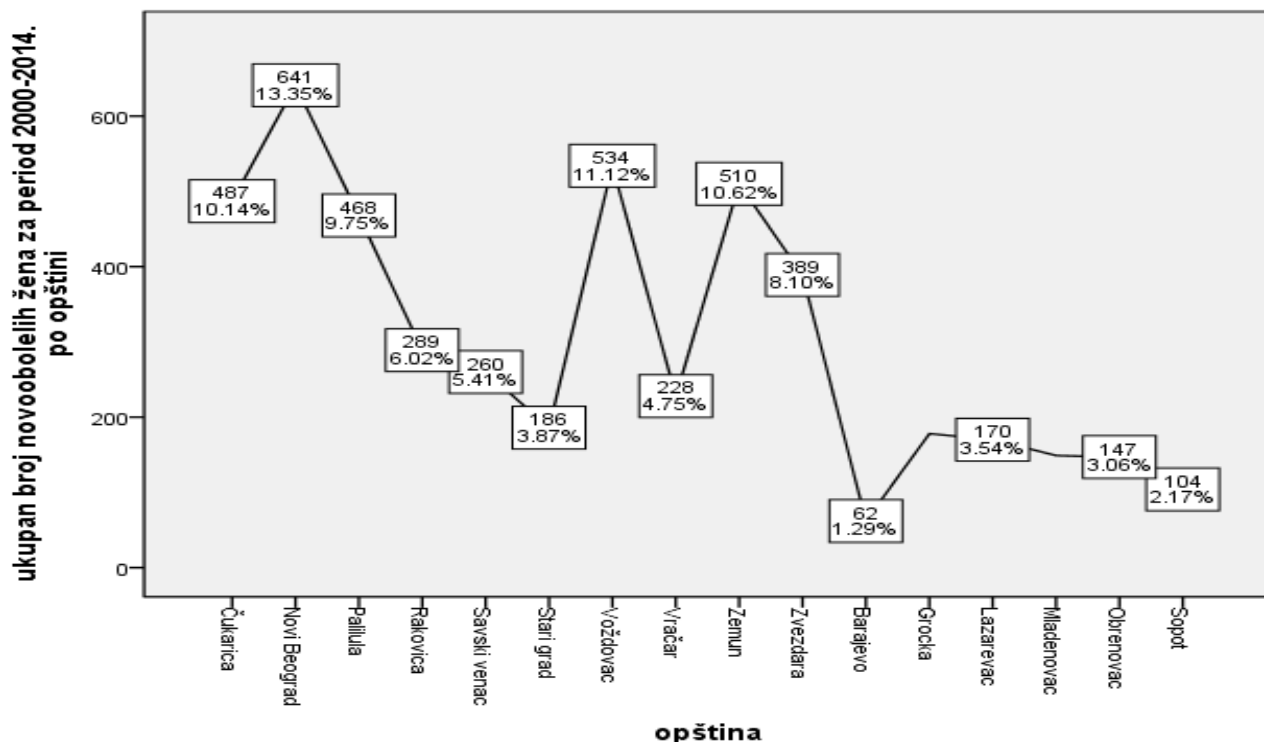
4.1.1. Potpunost podataka i karakteristike obolevanje u odnosu na uzrast, mesto stanovanja i ekonomsku aktivnost

U periodu 2000-2014.godine obolevanje od raka grlića materice utvrđeno je kod 4.802 stanovnice Beograda, odnosno prosečno 320 osoba godišnje. Broj novootkrivenih slučajeva RGM po studijskim godinama je prikazan na grafikonu 1. Najveći broj novoobolelih je otkriven 2001. (434 slučaja) i 2008. (431 slučaj), dok je najmanje novoobolelih bilo 2012. godine (251 slučaj).



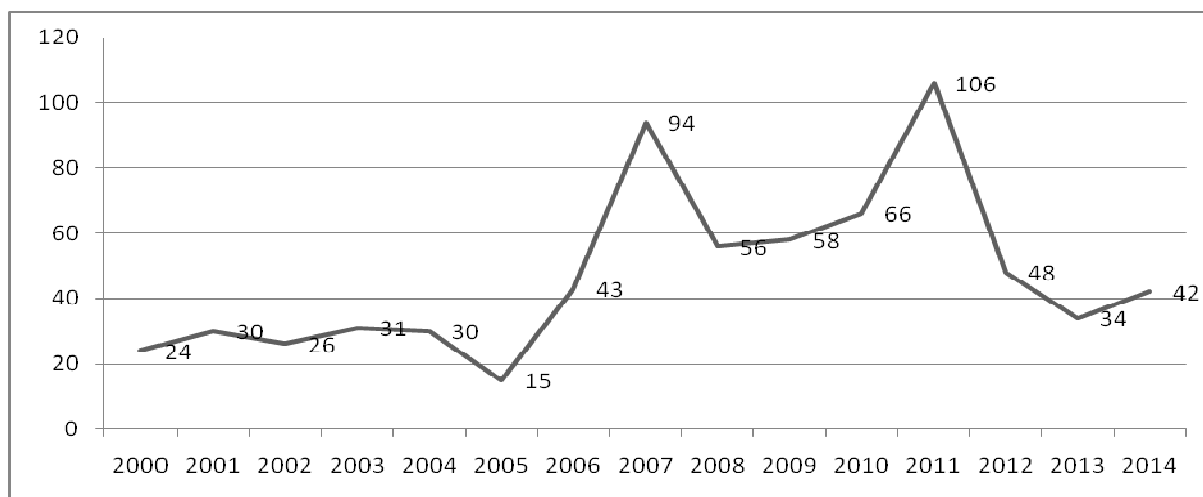
Grafikon 1. Broj novootkrivenih slučajeva raka grlića materice po studijskim godinama za period 2000-2014. godine na teritoriji Beograda

Broj novootkrivenih žena od RGM po opštinama Beograda za petnaestogodišnji period je prikazan na grafikonu 2. Tri opštine sa najvećim brojem novootkrivenih slučajeva obolevanja za period 2000-2014.godine su Novi Beograd, Voždovac i Zemun sa procentualnim učešćem od 13,35%, 11,12% i 10,62% od ukupnog broja obolelih za navedeni period.



Grafikon 2. Broj novootkrivenih slučajeva raka grlića materice u Beogradu po opštinama stanovanja, 2000-2014. godina

Uvidom u podatke o obolelim ženama podaci o uzrastu u vreme postavljanja dijagnoze bili su dostupni za sve pripadnice studijske grupe. Podaci o tačnoj adresi stanovanja nedostajali su za ukupno 703 odnosno 14,6% obolelih žena (grafikon 3).

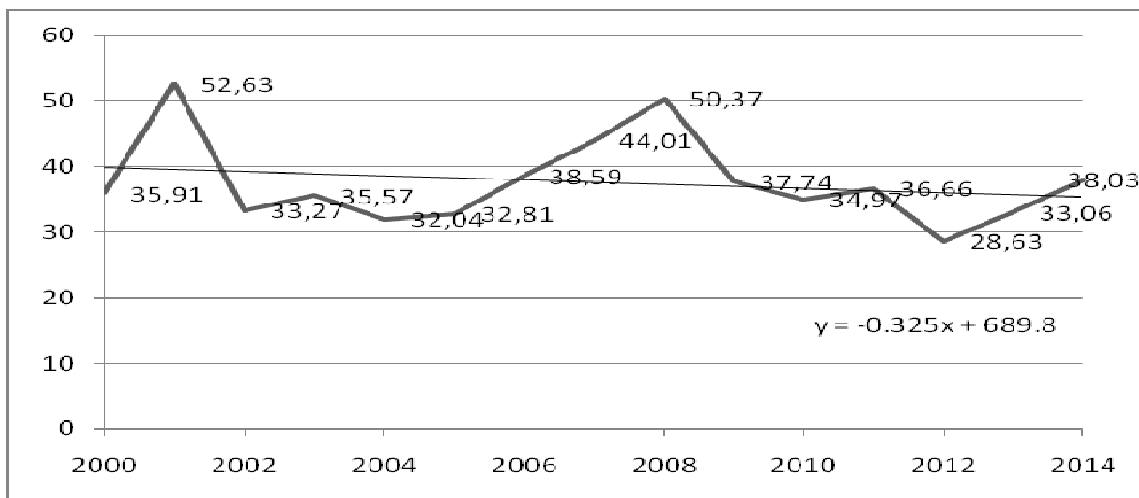


Grafikon 3. Broj novootkrivenih slučajeva raka grlića materice u Beogradu bez podatka o adresi stanovanja, 2000-2014.

Uvidom u podatke o ekonomskoj aktivnosti obolelih žena, taj podatak je nedostajao za 1781 odnosno, čak 37,1% svih stanovnica Beograda kojima je dijagnoza RGM utvrđena u periodu 2000-2014.godine. Oko 40,0% obolelih žena pripada kategoriji ekonomski

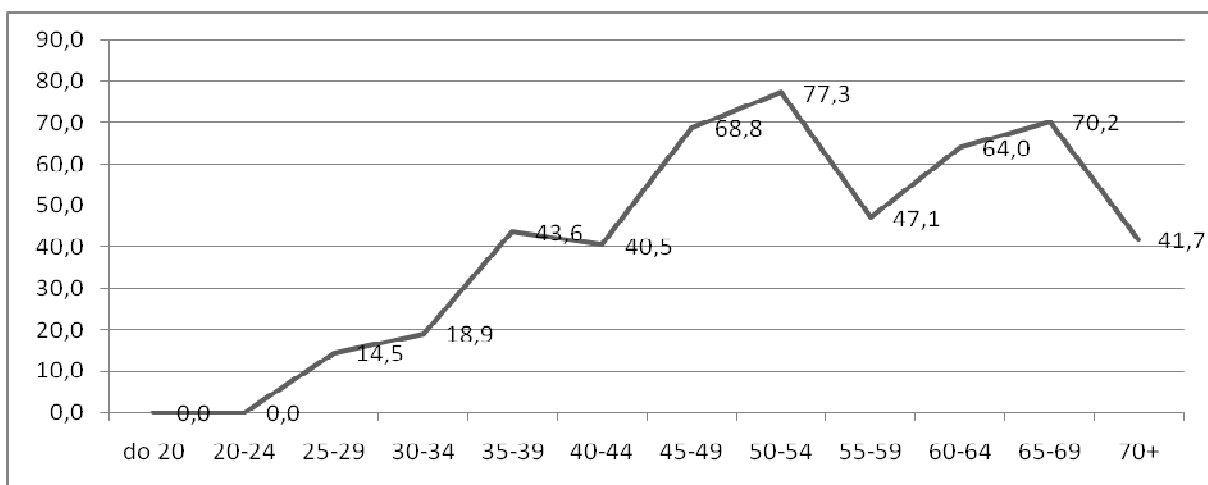
neaktivnih osoba, među kojima su najzastupljenije penzionerke (27,5%) i domaćice (12,3%). Ekonomski aktivne čine 23,0% svih obolelih, od kojih su 21,9% zaposlene i svega 1,1% nezaposlene osobe.

Nestandardizovane stope incidencije od RGM za period 2000-2014. godine na teritoriji Beograda prikazane su na grafikonu 4. Linija trenda ($y = -0.325x + 689.8$) ukazuje na trend opadanja sirove tj. nestandardizovane stope incidencije za navedeni petnaestogodišnji period, ali ova promena trenda nije statistički značajna ($p=0,434$).



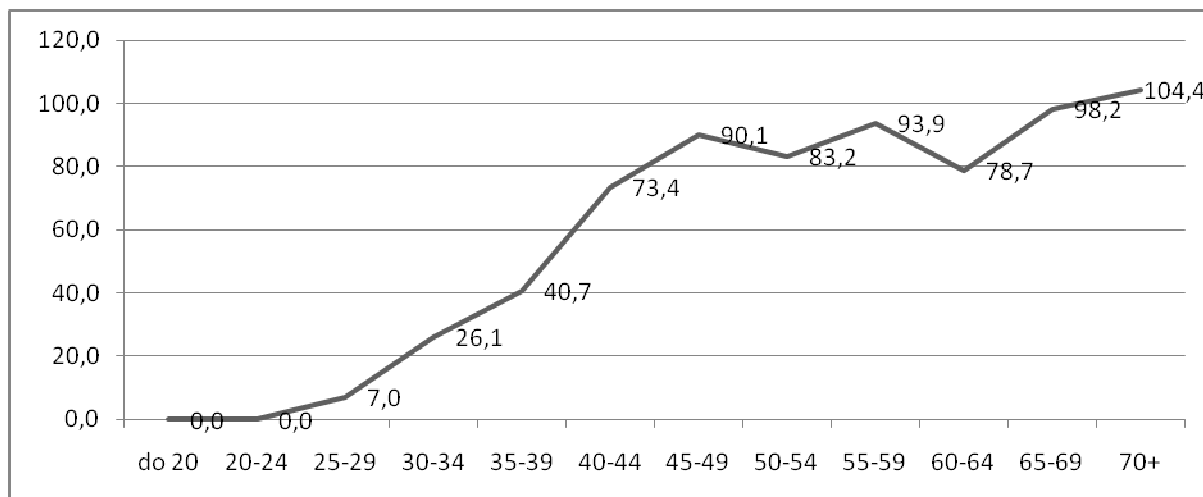
Grafikon 4. Nestandardizovane stope incidencije od raka grlića materice za period 2000-2014. godine na teritoriji Beograda (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2000.godinu prikazane su na grafikonu 5. Najviše stope incidencije su registrovane u uzrasnim grupama 50-54 (77,3/100000) i 65-69 (70,2/100000).



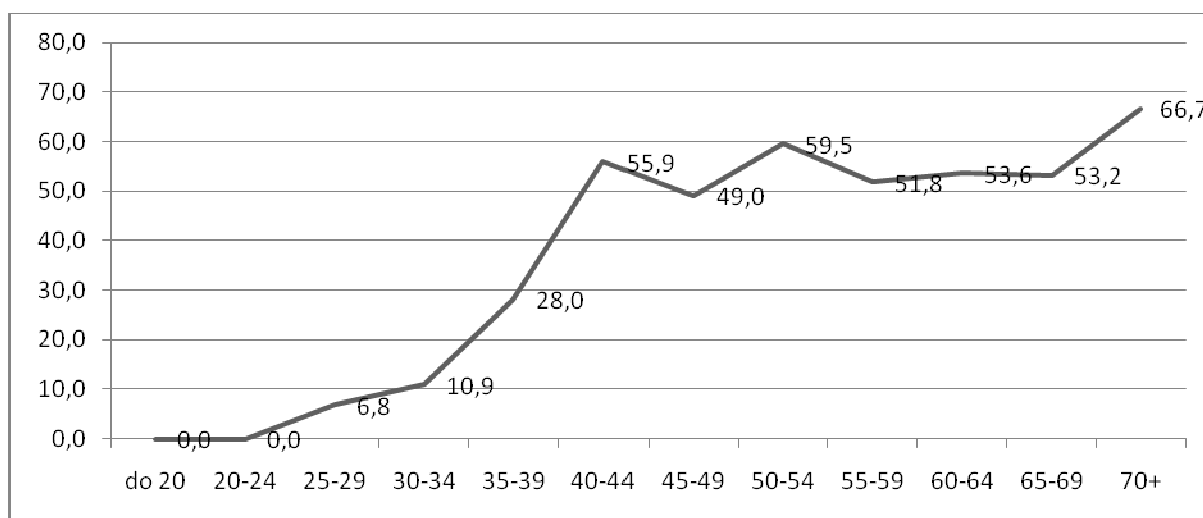
Grafikon 5. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2000. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2001. godinu prikazane su na grafikonu 6. Stope incidencije su bile veoma visoke za sve starosne grupe iznad 45 godina.



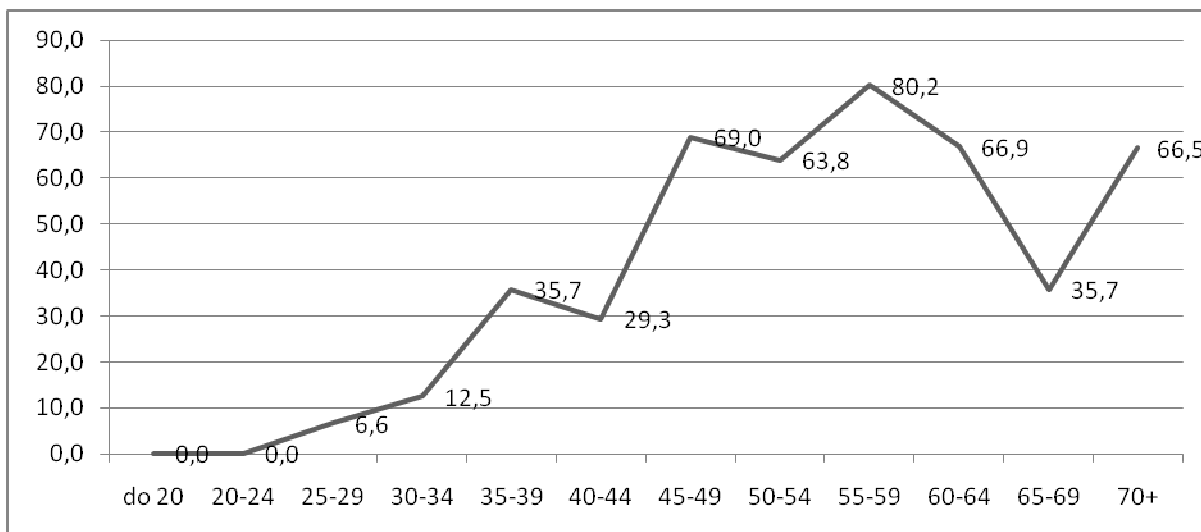
Grafikon 6. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2001. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2002. godinu prikazane su na grafikonu 7. I u 2002. godini su registrovane visoke stope nakon 45. godine života.



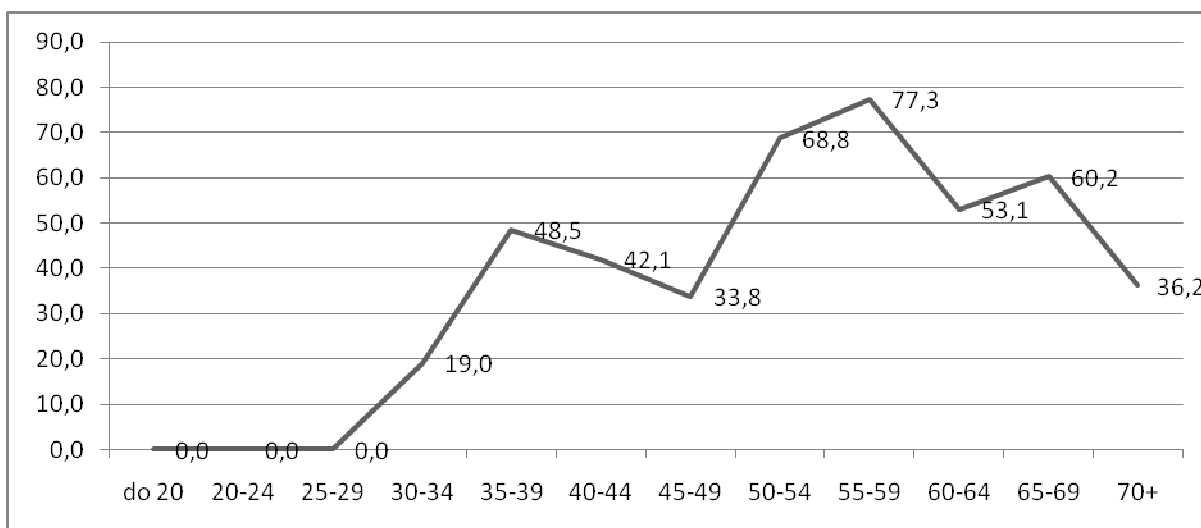
Grafikon 7. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2002. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2003. godinu prikazane su na grafikonu 8. Veoma slično kretanje stopa zapaženo je i tokom 2003. godine, sa izuzetkom starosne grupe 65-69 koja sada ima nižu stopu incidencije u odnosu na prethodne godine (35,7/100.000).



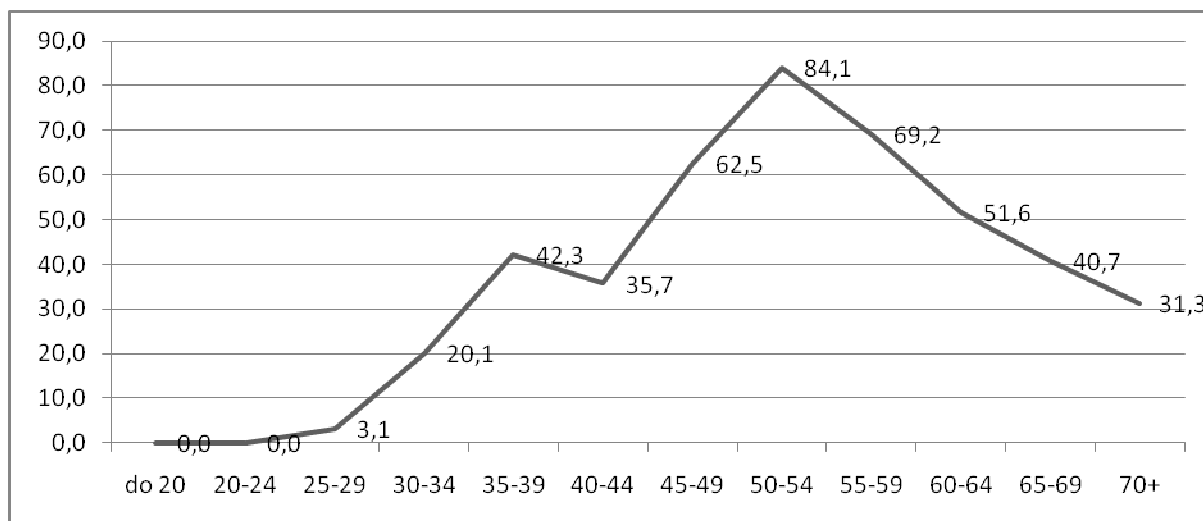
Grafikon 8. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2003. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije RGM na teritoriji Beograda za 2004. godinu prikazane su na grafikonu 9.



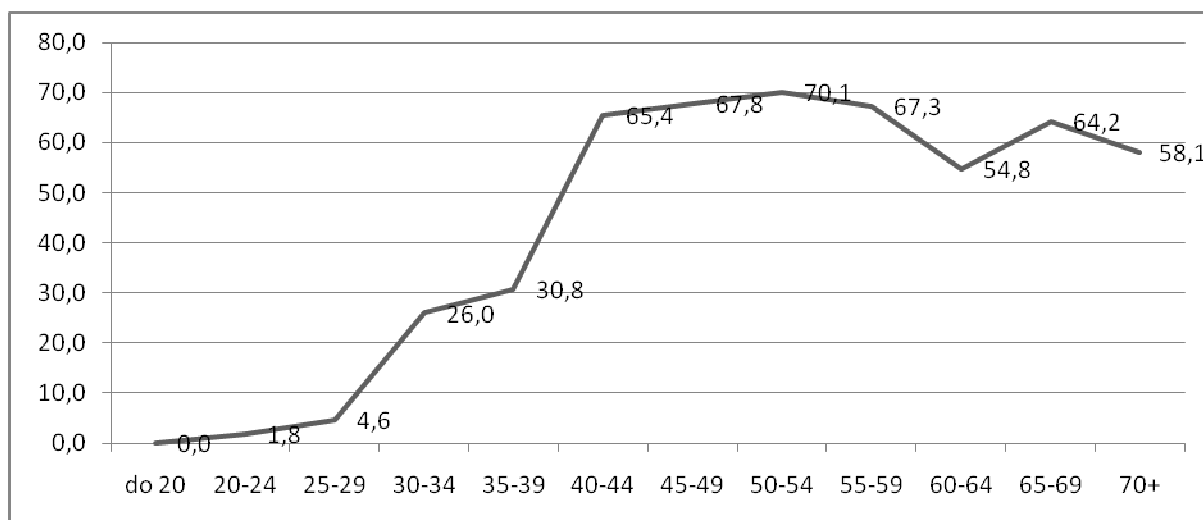
Grafikon 9. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2004. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2005. godinu prikazane su na grafikonu 10. Najviša uzrasno-specifična stopa registrovana je u starosnoj grupi 50-59 (84,1/100.000), nakon čega se u narednim starosnim grupama beleže sve niže uzrasno-specifične stope.



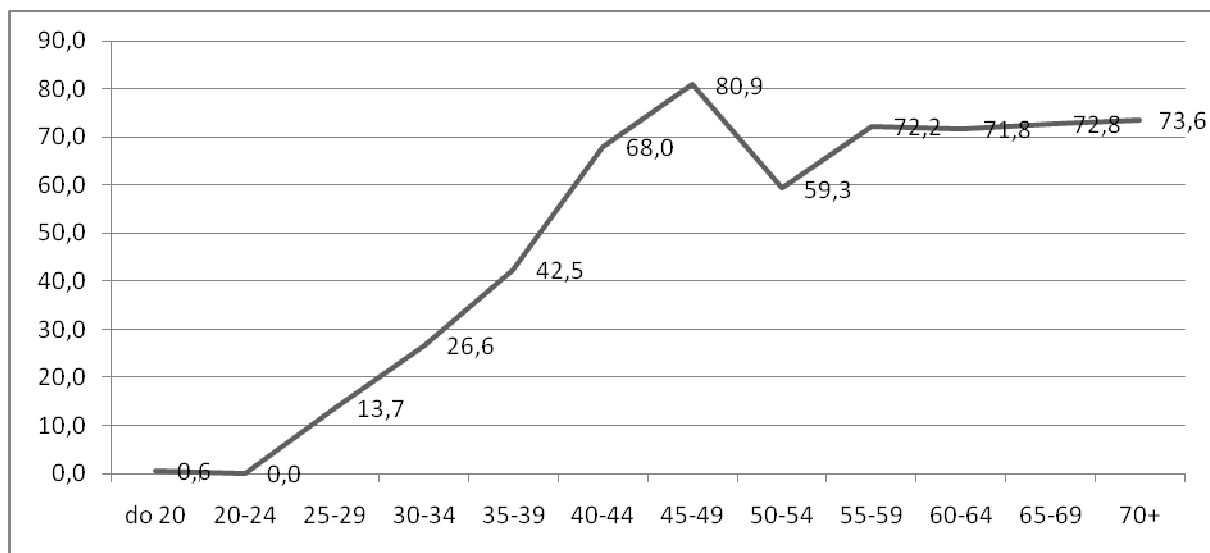
Grafikon 10. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2005. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije RGM na teritoriji Beograda za 2006. godinu prikazane su na grafikonu 11. U toku 2006. godine visoke uzrasno-specifične stope se detektuju od 40. godine starosti pa na dalje.



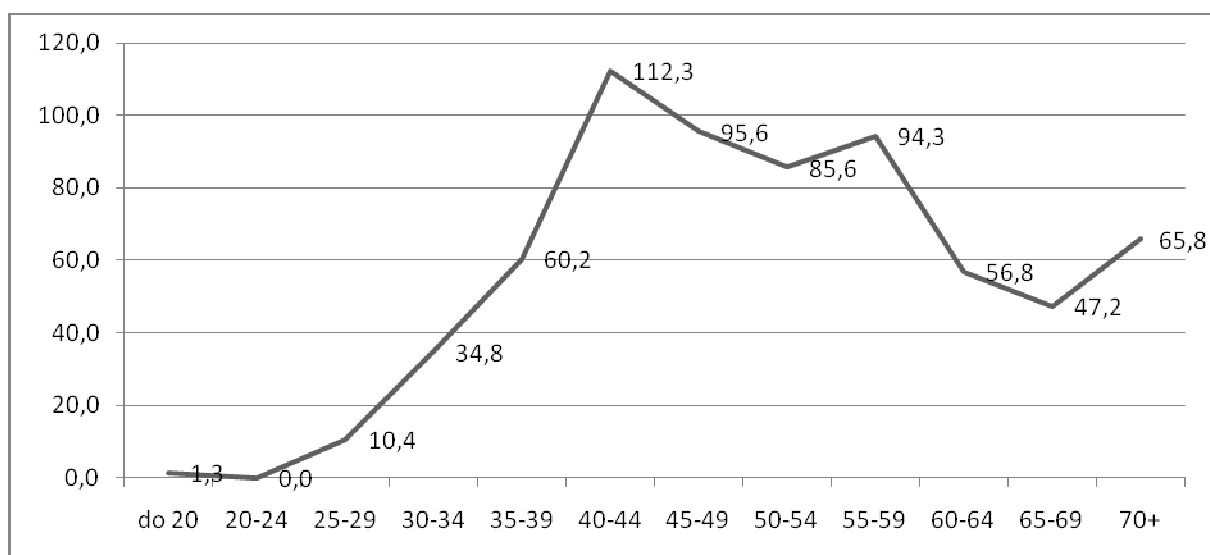
Grafikon 11. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2006. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2007. godinu prikazane su na grafikonu 12. U toku 2007. godine najviša uzrasno-specifična stopa se detektuje u starosnoj grupi 45-49 i iznosila je 80,9 /100.000.



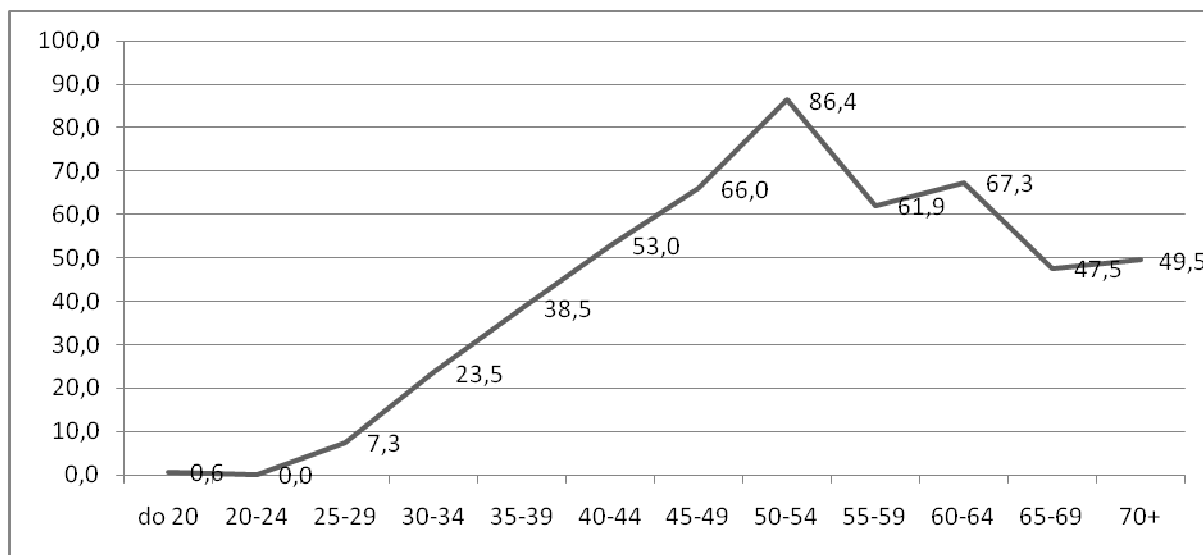
Grafikon 12. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2007. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2008. godinu prikazane su na grafikonu 13. Maksimalna uzrasno-specifična stopa je registrovana u starosnoj grupi 40-44 i iznosila je 112,3 /100.000.



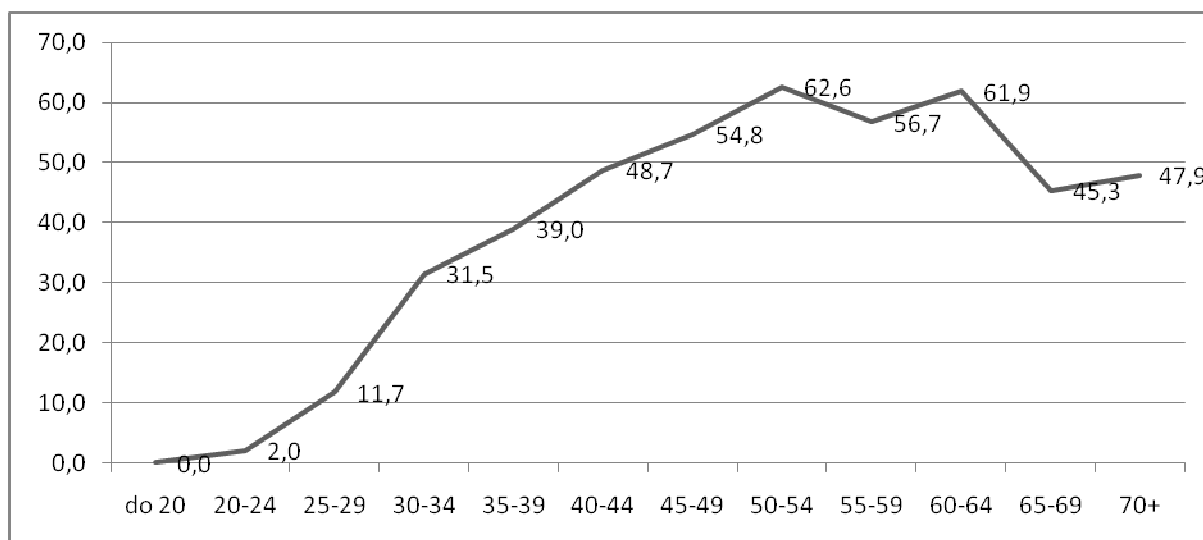
Grafikon 13. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2008. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2009. godinu prikazane su na grafikonu 14. Maksimalna uzrasno-specifična stopa je registrovana u starosnoj grupi 50-54 i iznosila je 86,4 /100.000.



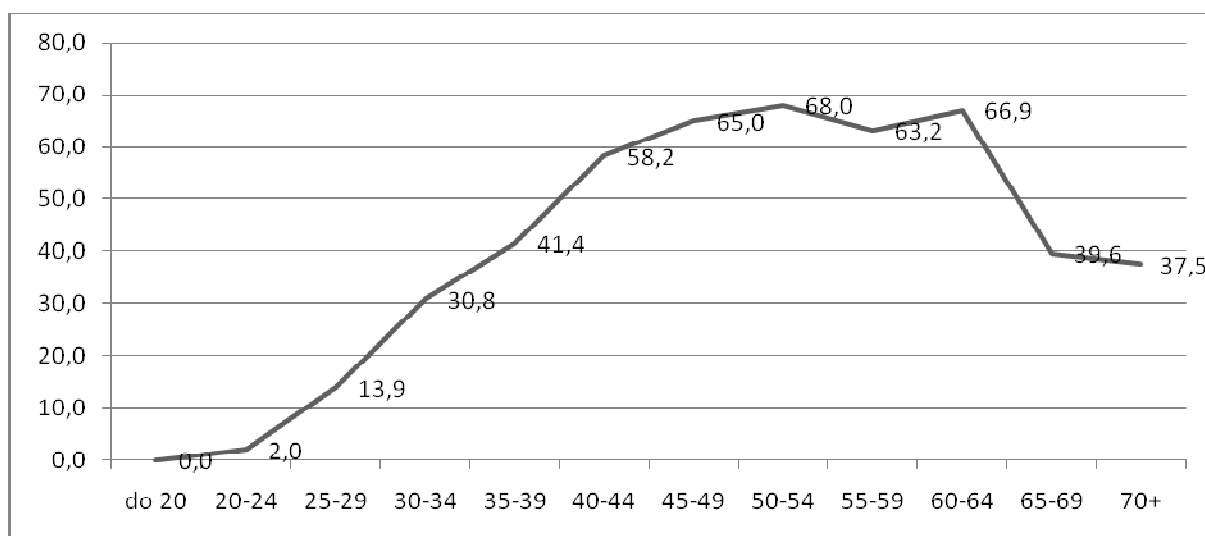
Grafikon 14. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2009. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2010. godinu prikazane su na grafikonu 15.



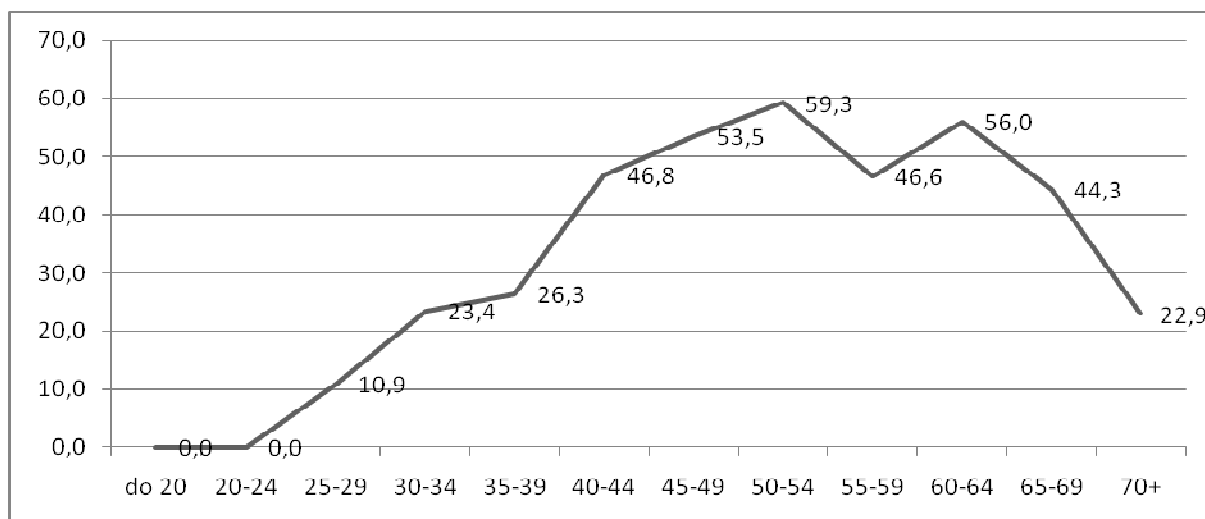
Grafikon 15. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2010. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2011. godinu prikazane su na grafikonu 16.



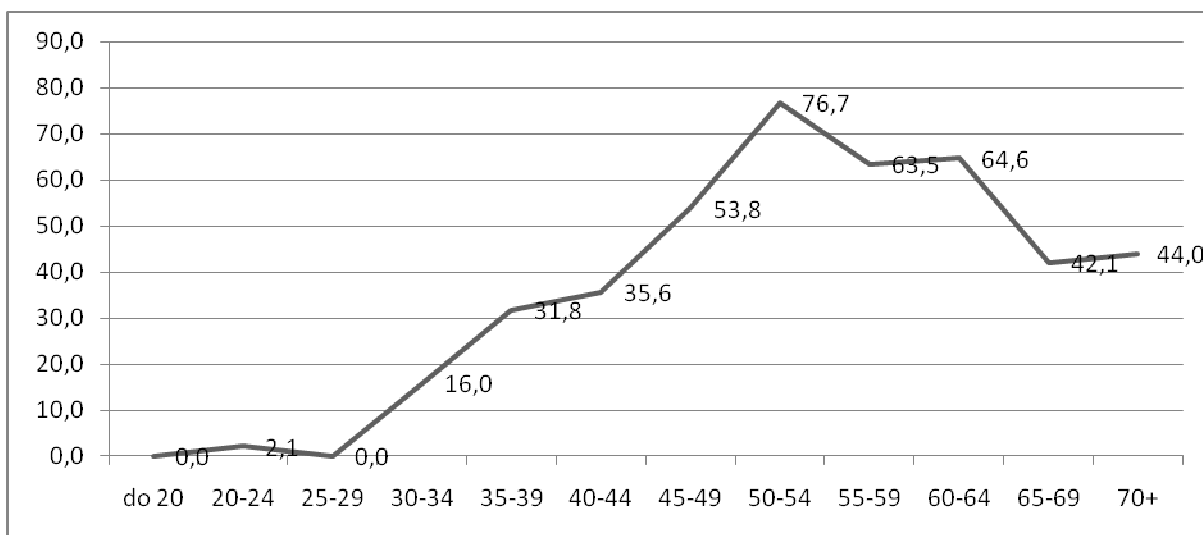
Grafikon 16. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2011. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2012. godinu prikazane su na grafikonu 17.



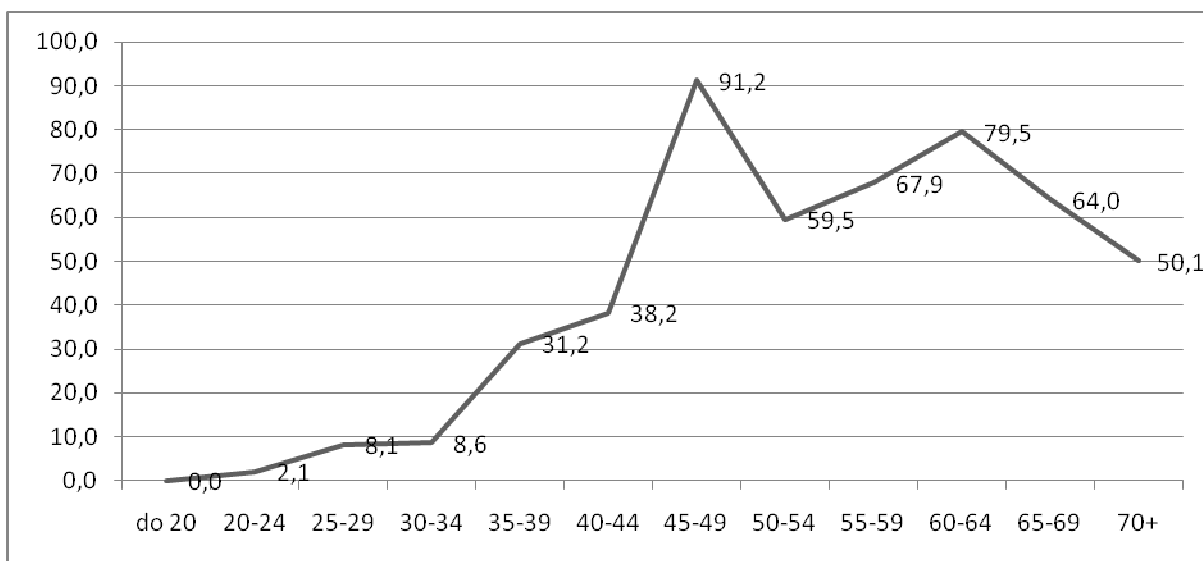
Grafikon 17. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2012. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije od RGM na teritoriji Beograda za 2013. godinu prikazane su na grafikonu 18.



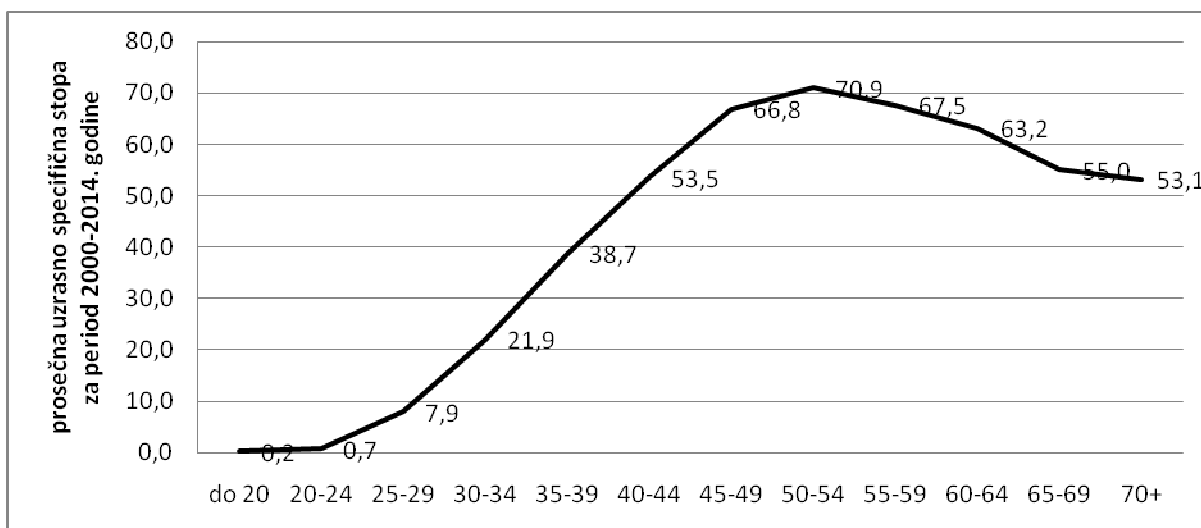
Grafikon 18. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2013. godinu (na 100.000 stanovnika)

Uzrasno-specifične stope incidencije RGM na teritoriji Beograda za 2014. godinu prikazane su na grafikonu 19.



Grafikon 19. Uzrasno specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za 2014. godinu (na 100.000 stanovnika)

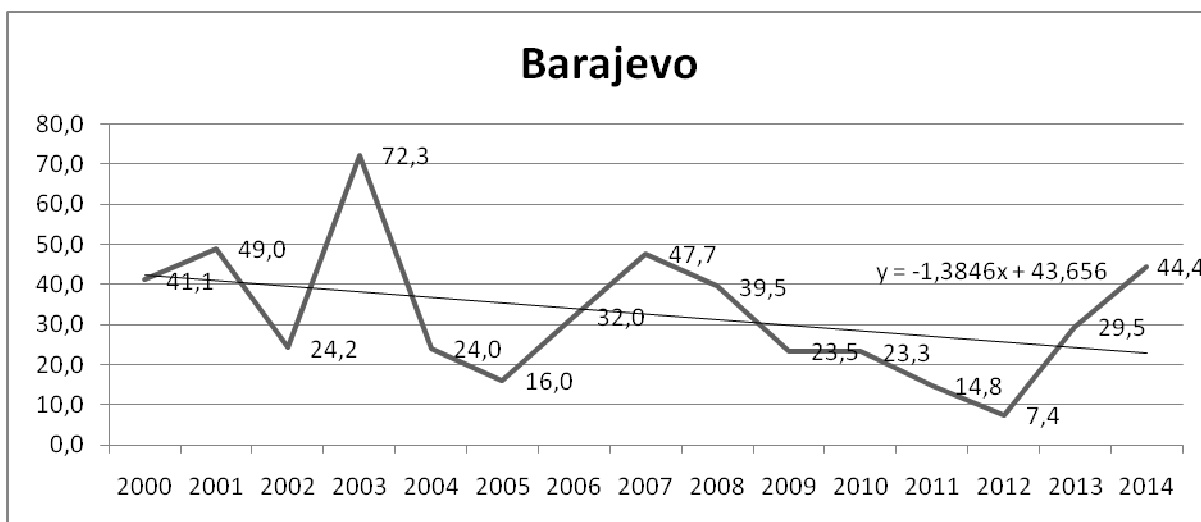
Prosečne uzrasno-specifične stope incidencije oboljevanja od RGM na teritoriji Beograda za period 2000-2014. godine prikazane su na grafikonu 20.



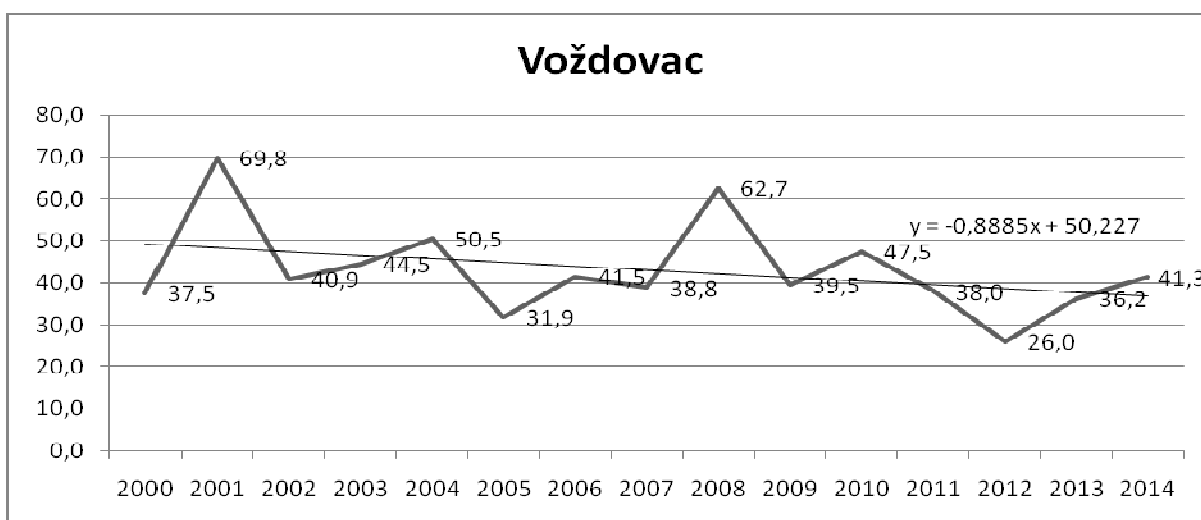
Grafikon 20. Prosečne uzrasno-specifične stope incidencije od raka grlića materice na teritoriji Beograda za period 2000-2014. godine (na 100000 stanovnika)

4.1.2. Nestandardizovane stope incidencije raka grlića materice

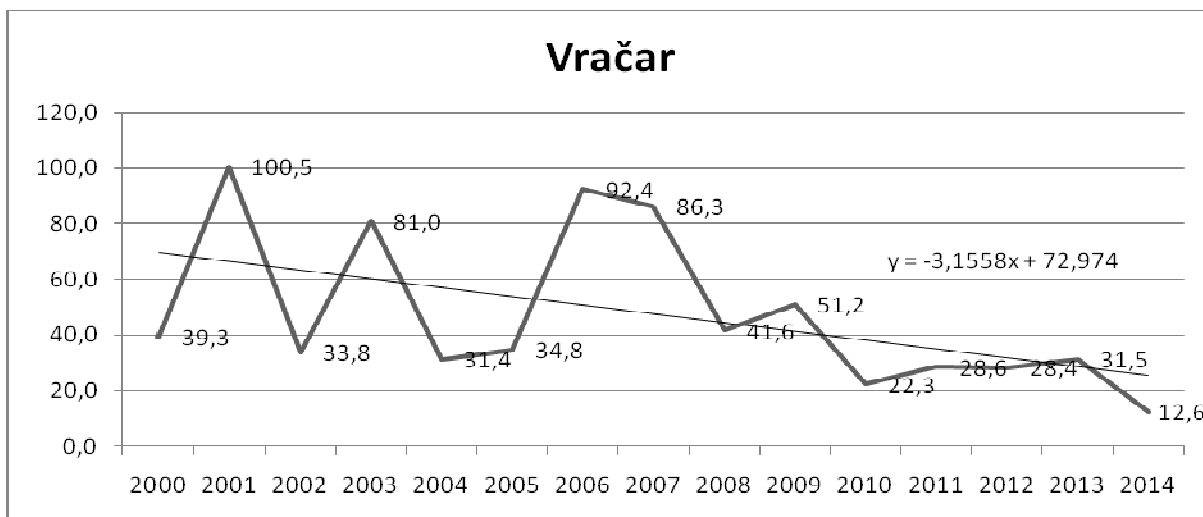
Izračunate su i analizirane sirove, tj. nestandardizovane stope incidencije od RGM za ceo Beograd i svaku opštinu pojedinačno za period 2000-2014. Prosečna nestandardizovana stopa incidencije RGM za Beograd iznosila je 37,6/100.000 i bila je najviša u 2001. godini (52,6), a najniža u 2012. godini (28,6) (grafikon 4). Blagi pad trenda stopa incidencije bez statističke značajnosti za navedeni period zapažen je u opštini Barajevo ($p=0,173$) (grafikon 21), i u još šest gradskih opština koje većinom gravitiraju ka centralnom gradskom jezgrou: Voždovac ($p=0,193$) (grafikon 22), Vračar ($p=0,244$) (grafikon 23), Zvezdara ($p=0,056$) (grafikon 24), Novi Beograd ($p=0,076$) (grafikon 25), Palilula ($p=0,659$) (grafikon 26) i Rakovica ($p=0,328$) (grafikon 27).



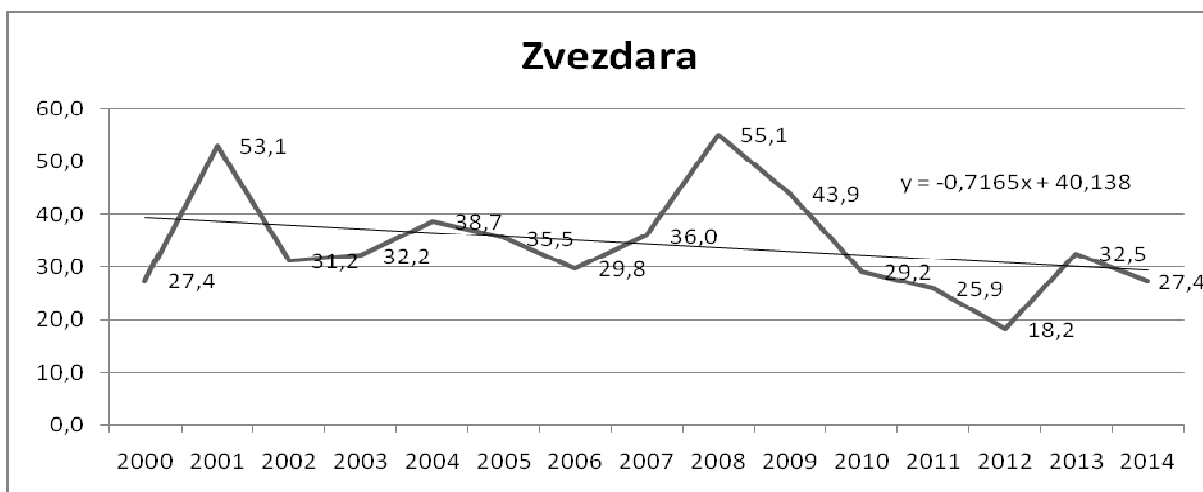
Grafikon 21. Trend nestandardizovanih stopa incidencije rak grlića materice na teritoriji opštine Barajevo za period 2000-2014. godine



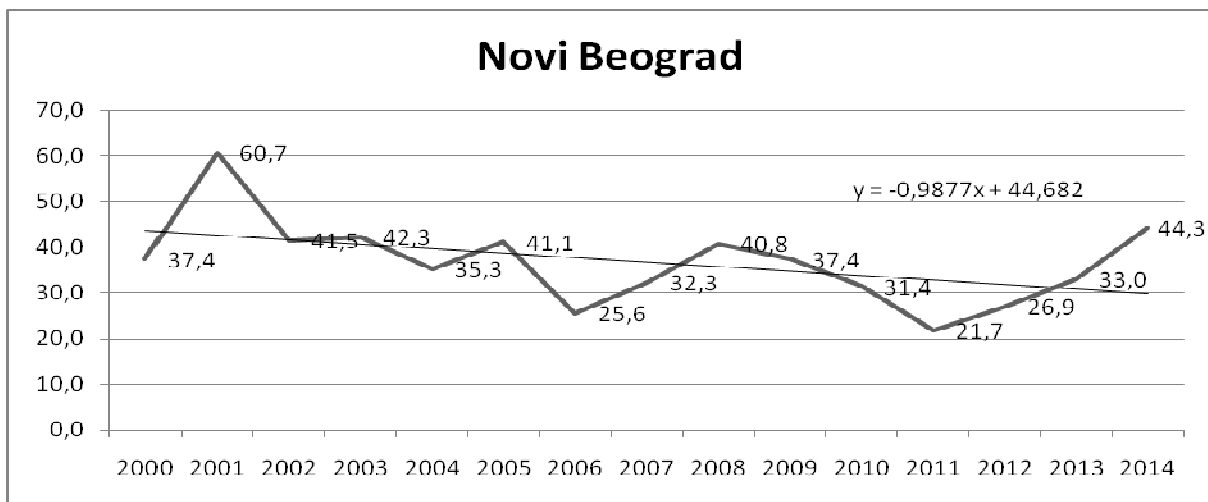
Grafikon 22. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Voždovac za period 2000-2014. godine



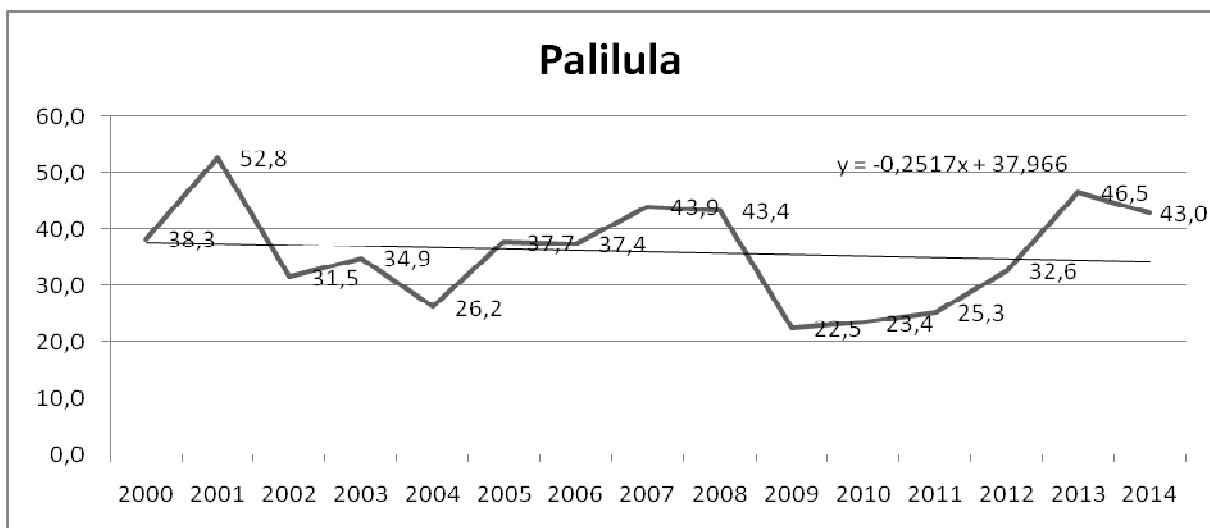
Grafikon 23. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Vračar za period 2000-2014. godine



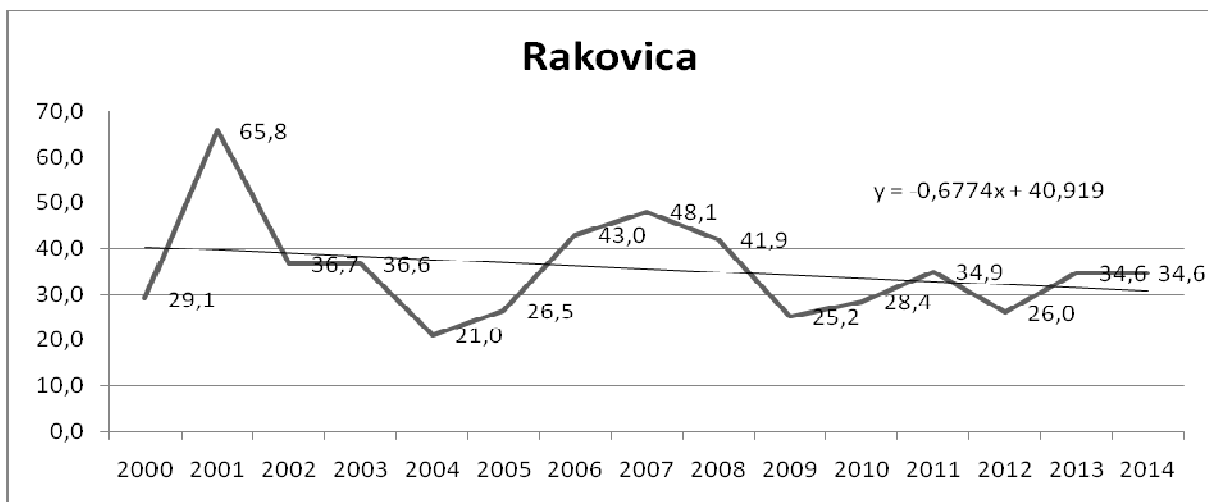
Grafikon 24. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Zvezdara za period 2000-2014. godine



Grafikon 25. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Novi Beograd za period 2000-2014. godine

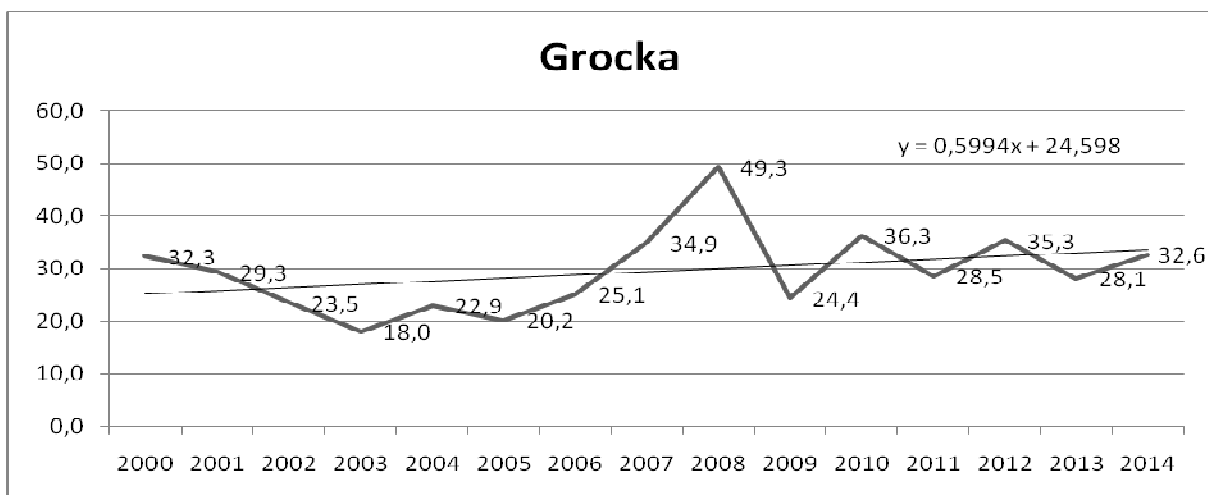


Grafikon 26. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Palilula za period 2000-2014. godine

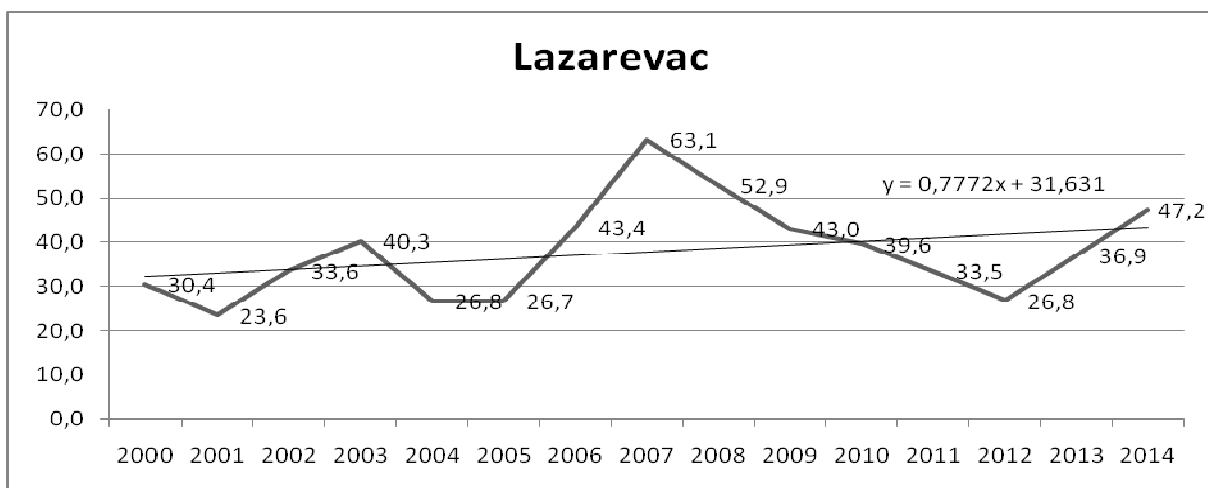


Grafikon 27. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Rakovica za period 2000-2014. godine

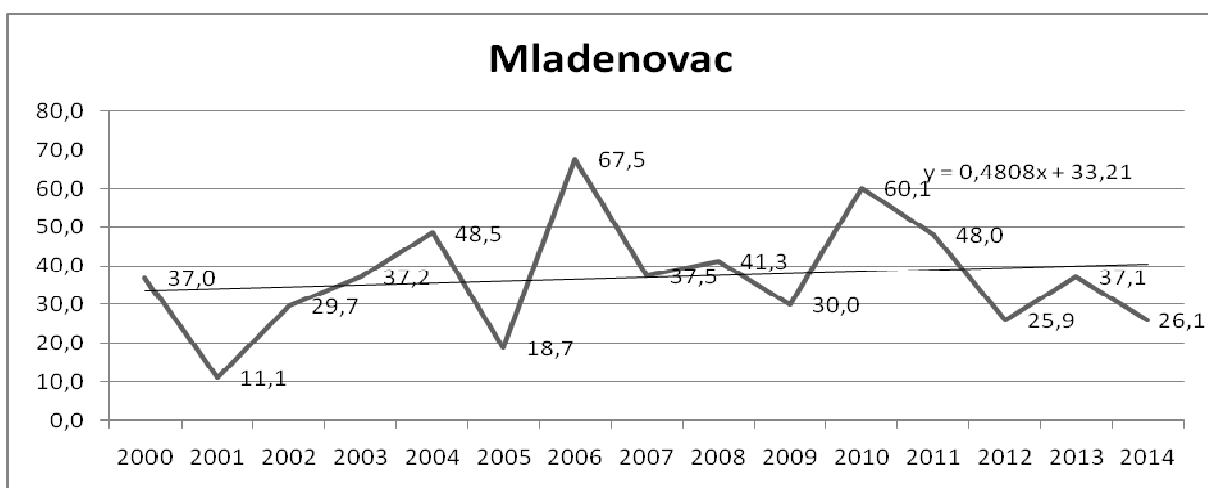
Trend stopa incidencije sa blagim statistički neznačajnim porastom za isti period posmatranja, zabeležen je u opštinama Grocka (p=0,211) (grafikon 28), Lazarevac (p=0,252) (grafikon 29), Mladenovac (p=0,605) (grafikon 30), Obrenovac (p=0,230) (grafikon 31), kao i u još dve gradske opštine Zemun (p=0,404) (grafikon 32) i Savski venac (p=0,515) (grafikon 33).



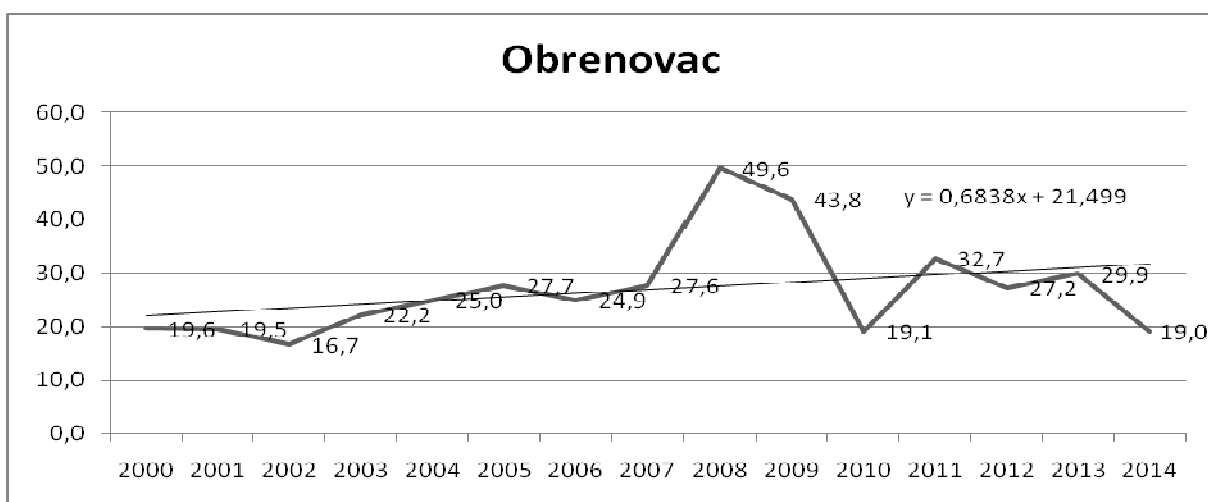
Grafikon 28. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Grocka za period 2000-2014. godine



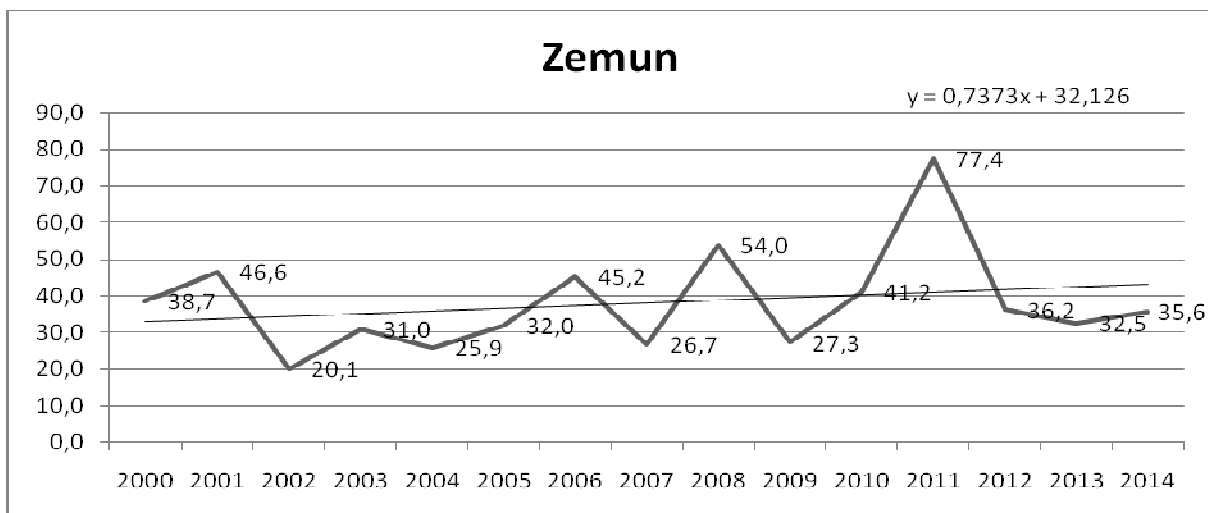
Grafikon 29. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Lazarevac za period 2000-2014. godine



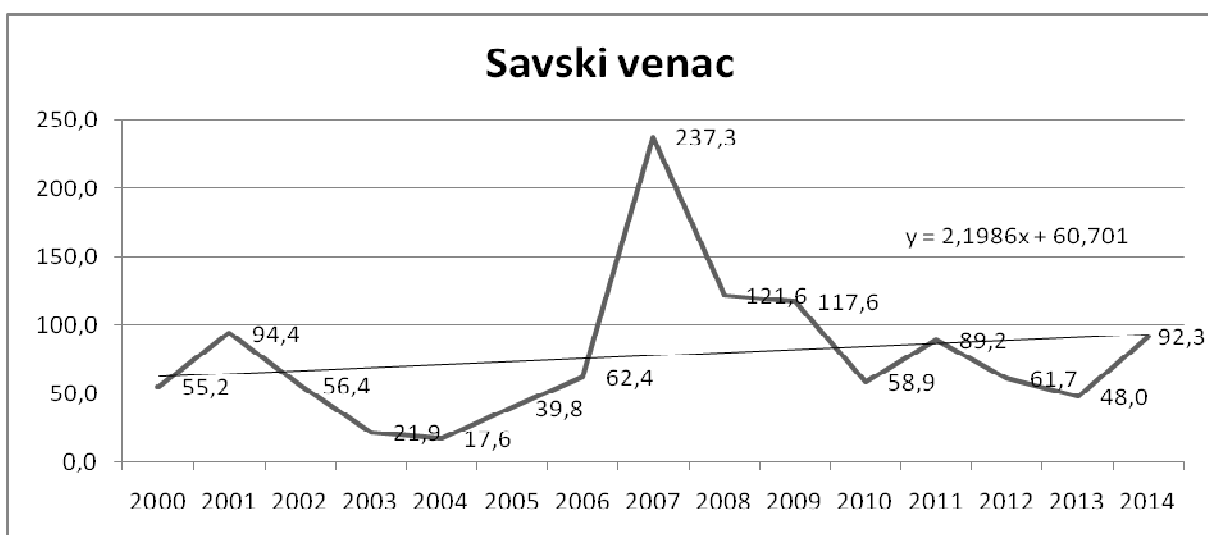
Grafikon 30. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Mladenovac za period 2000-2014. godine



Grafikon 31. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Obrenovac za period 2000-2014. godine

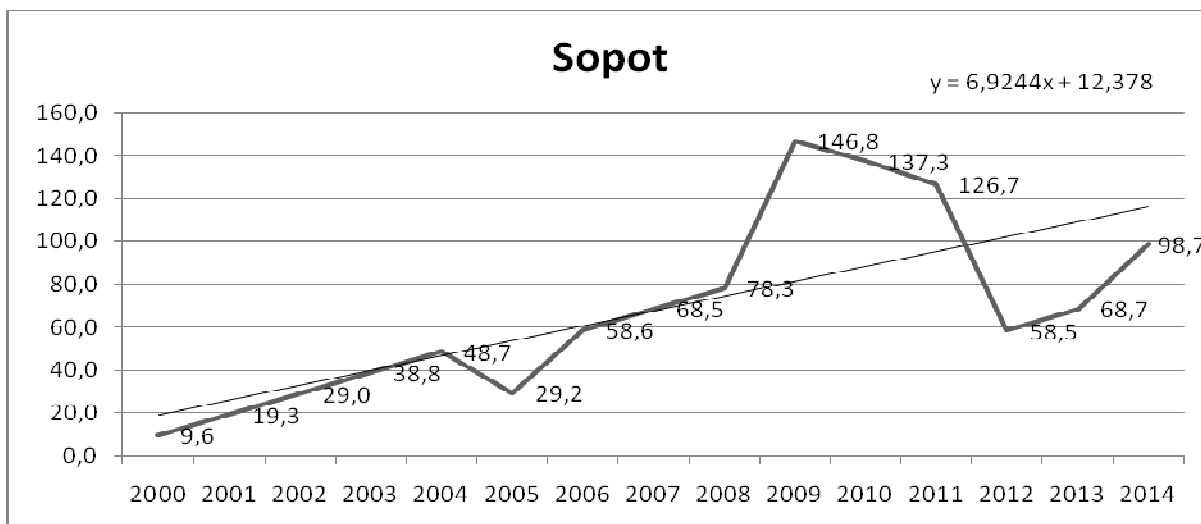


Grafikon 32. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Zemun za period 2000-2014. godine



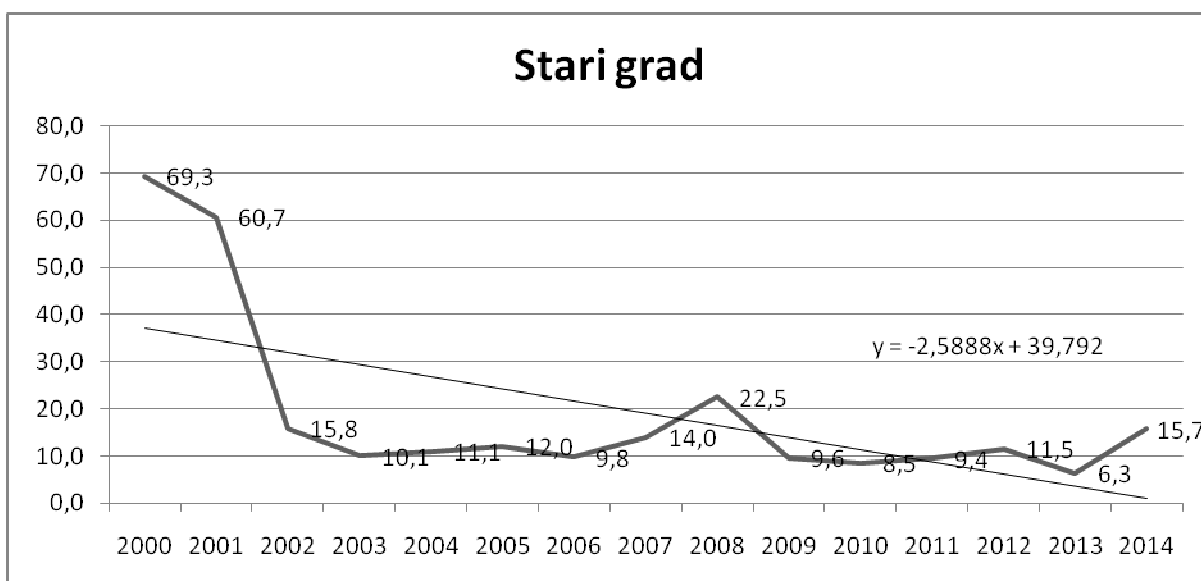
Grafikon 33. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Savski venac za period 2000-2014. godine

Trend stopa incidencije sa statistički značajnim porastom u periodu 2000-2014. godina zapažen je u opštini Sopot ($y = 6,924x + 12,37$ i $p=0,002$) (grafikon 34).

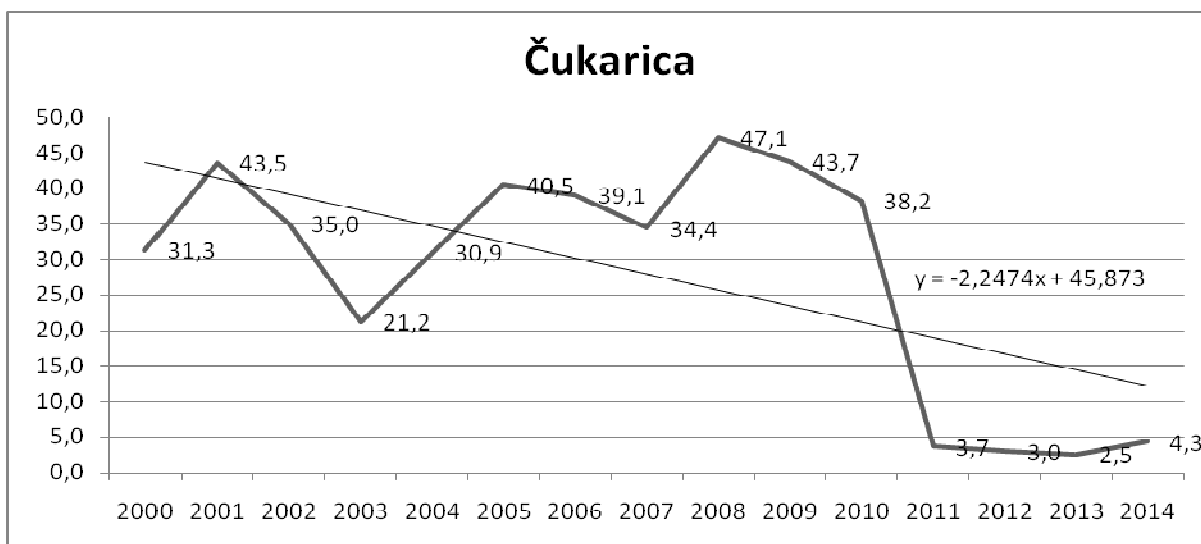


Grafikon 34. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Sopot za period 2000-2014. godine

U istom periodu registruje se statistički značajan pad trenda stope incidencije u opštinama Stari grad ($y = -2,588x + 39,79$ i $p=0,015$) (grafikon 35) i Čukarica ($y = -2,247x + 45,87$ i $p=0,016$) (grafikon 36).



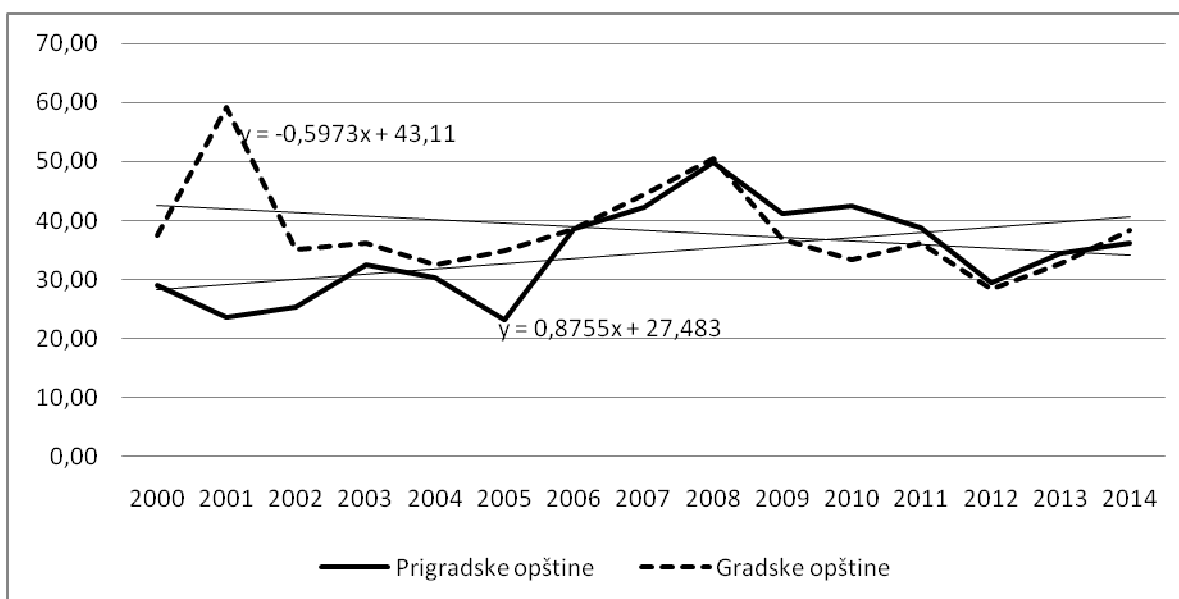
Grafikon 35. Trend nestandardizovanih stopa incidencije raka grlića materice na teritoriji opštine Stari grad za period 2000-2014. godine



Grafikon 36. Trend nestandardizovanih stopa incidencije od raka grlića materice na teritoriji opštine Čukarica za period 2000-2014. godine

Trend sirovih stopa incidencije od RGM u opštinama centralnog gradskog jezgra i ostalim gradskim opštinama (prigradskim) Beograda prikazan je na grafikonu 37, a vrednosti sirovih stopa i broj obolelih za posmatrani period 2000-2014. u tabeli 1.

Za period 2000-2014. god, uočava se trend opadanja stope incidencije od RGM u opštinama centralnog gradskog jezgra, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,209$), dok se u ostalim gradskim opštinama beleži trend porasta na granici statističke značajnosti ($p=0,056$). Stope incidencije se gotovo izjednačavaju u centralnim gradskim i prigradskim opštinama od 2006. godine do kraja posmatranog perioda.



Grafikon 37. Trend nestandardizovanih stopa incidencije od raka grlića materice sa linearnom jednačinom regresije u prigradskim i gradskim opštinama Beograda za period 2000-2014.

Tabela 1. Broj obolelih žena od raka grlića materice i sirove stope incidencije (na 100.000) u opštinama užeg i šireg gradskog jezgra Beograda za period 2000-2014. godine

godina	Opštine šireg gradskog jezgra		Opštine centralnog gradskog jezgra	
	broj obolelih	sirova stopa/100.000	broj obolelih	sirova stopa/100.000
2000	44	28,94	251	37,49
2001	36	23,59	398	59,22
2002	39	25,38	237	35,06
2003	50	32,43	246	36,29
2004	47	30,39	221	32,41
2005	36	23,22	240	34,98
2006	60	38,64	266	38,58
2007	66	42,34	308	44,38
2008	78	49,80	353	50,50
2009	65	41,29	260	36,95
2010	67	42,40	236	33,31
2011	62	38,86	258	36,17
2012	47	29,38	204	28,46
2013	55	34,36	236	32,77
2014	58	36,29	278	38,41

4.1.3. Standardizovane stope incidencije raka grlića materice

Urađena je **indirektna standardizacije stopa incidencije**, kao i standardni incidentni odnos (SIR) za svaku opštinu Beograda za period 2000-2014, sa populacijom Beograda kao standardnom. Prosečan SIR za sve beogradske opštine iznosio je 1,39 i bio je malo viši u opštinama centralnim gradskim opštinama (1,040) nego u ostalim opštinama (1,037), ali razlika nije bila statistički značajna. Najviši SIR je bio u opštini Savski venac, odnosno prosečni opaženih broja obolelih žena bio je viši od očekivanog i razlika je bila statistički značajna (SIR=2,01, 95%CI=1,42-2,59). Značajno veći broj obolelih žena nego što bi se očekivalo zapažen je i u opštini Sopot (SIR=1,84, 95%CI=1,25-2,43) i Voždovac (SIR=1,14, 95%CI=1,05-1,24). Najniži SIR zabeležen je u opštini Stari grad i razlika je bila statistički značajna (SIR=0,49, 95%CI=0,26-0,72). (tabela 2).

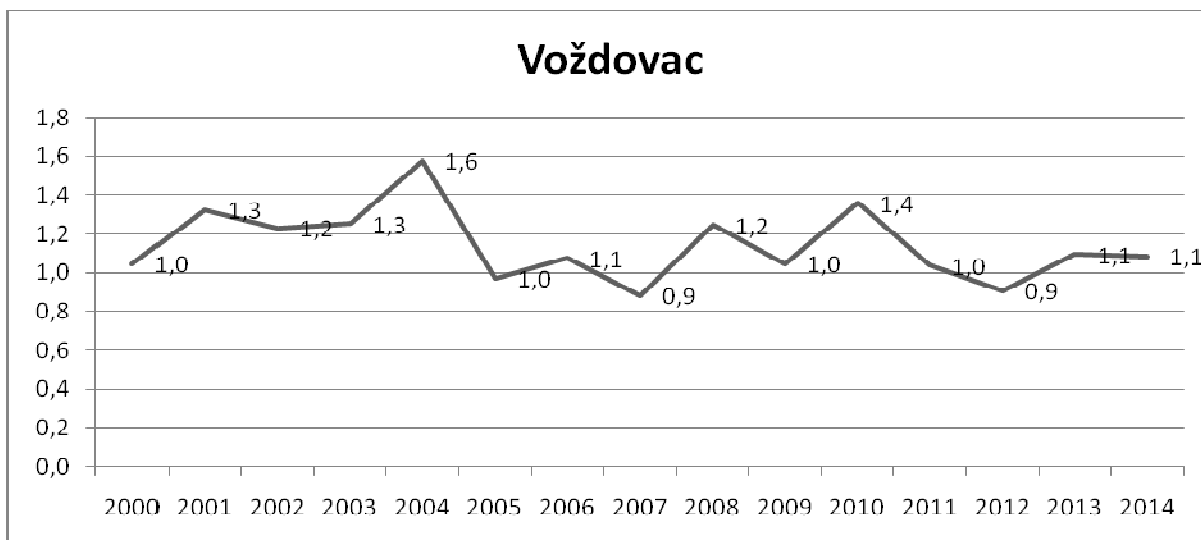
Tabela 2. Prosečan broj obolelih na teritoriji Beograda i njegovih opština i standardizovani incidentni odnos

Beograd	Prosečan broj obolelih	Prosečan SIR*	95% IP**
	321,13		
Opština			
Barajevo	4,13	0,85	0,64 – 1,06
Voždovac	35,6	1,14	1,05 – 1,24
Vračar	15,2	1,24	0,93 – 1,55
Grocka	11,87	0,79	0,69 – 0,89
Zvezdara	25,93	0,91	0,82 – 0,99
Zemun	34	1,02	0,83 – 1,20
Lazarevac	11,33	1,01	0,89 – 1,13
Mladenovac	9,93	1,02	0,80 – 1,23
Novi Beograd	42,73	0,99	0,88 – 1,09
Obrenovac	9,8	0,73	0,61 – 0,84
Palilula	31,2	0,96	0,84 – 1,07
Rakovica	19,27	0,93	0,85 – 1,02
Savski venac	17,33	2,01	1,42 – 2,59
Sopot	6,93	1,84	1,25 – 2,43
Stari grad	12,4	0,49	0,26 – 0,72
Čukarica	32,47	0,73	0,51 – 0,94
Centralne opštine	26,61	1,040	0,79 – 1,29
Ostale opštine	9	1,037	0,71 – 1,37

* Standardizovani incidentni odnos

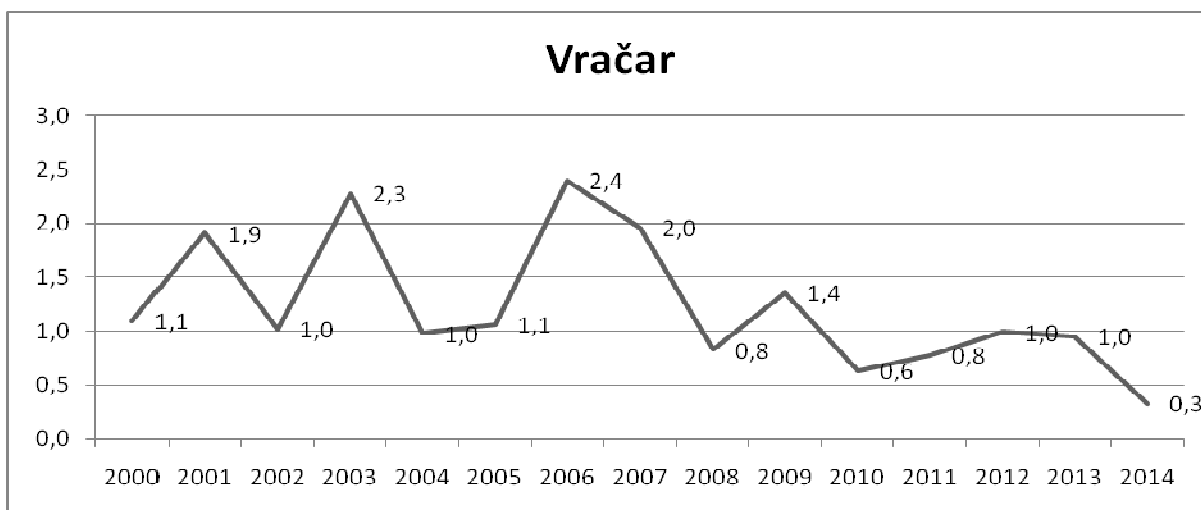
**95% interval poverenja

Na teritoriji opštine Voždovac se ne uočavaju ekstremna odstupanja u odnosu na čitav Beograd, s tim što su stope incidencije u ovoj opštini u toku 9 od 15 godina praćenja bile iste kao i u Beogradu ili za 10% niže tj. više.



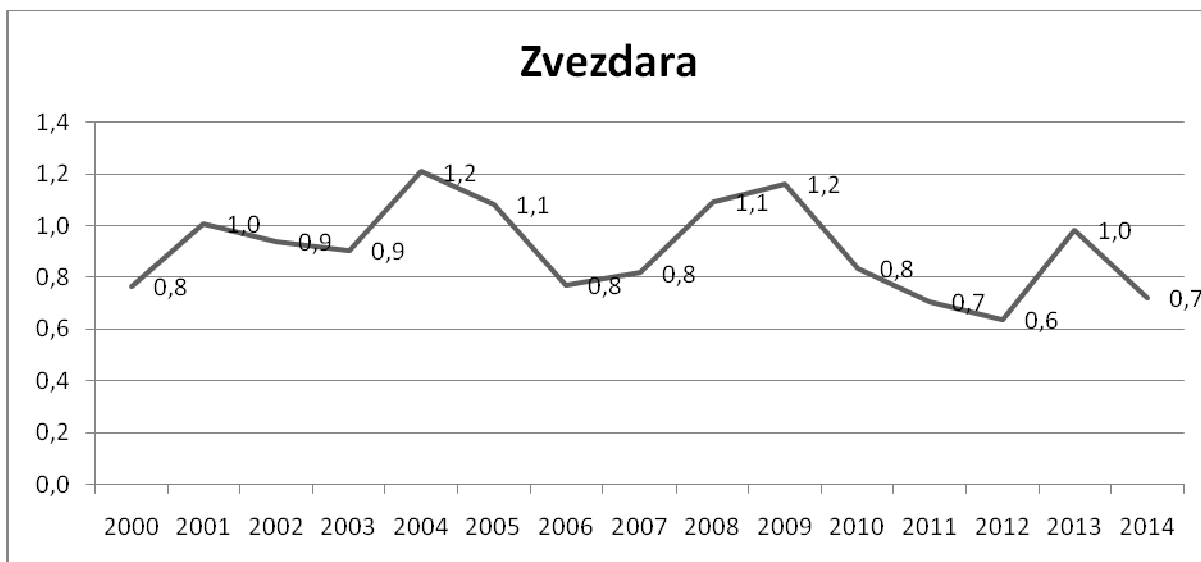
Grafikon 38. Standardni incidentni odnos za opštinu Voždovac za period 2000-2014. godine

Standardni incidentni odnos na teritoriji opštine Vračar pokazuje velika odstupanja u oboljevanju ženske populacije od RGM za petnaestogodišnji period praćenja. U toku 2001, 2003, 2006. i 2007. godine stopa incidencije u ovoj opštini je bila dvostruko i više veća od stope incidencije na nivou Beograda, dok je SIR pokazao da je 2014. godine stopa incidencije u ovoj opštini čak 70% niža nego na teritoriji čitavog Beograda.



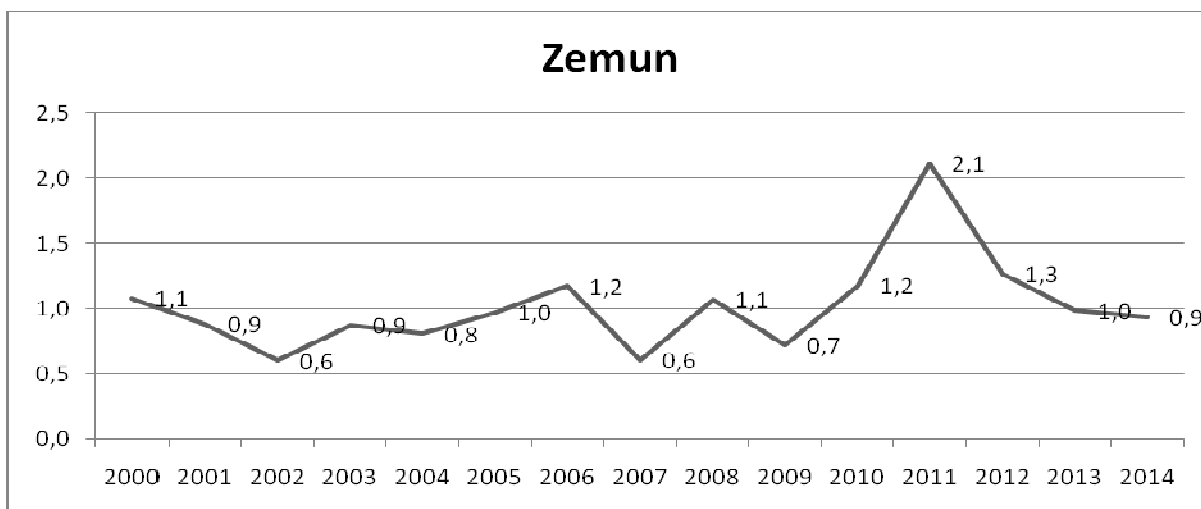
Grafikon 39. Standardni incidentni odnos za opštinu Vračar za period 2000-2014. godine

Opština Zvezdara ima stope incidencije RGM sa manjim odstupanjima od stope incidencije čitavog Beograda. Opseg promena je od za 40% niže do 20% više.



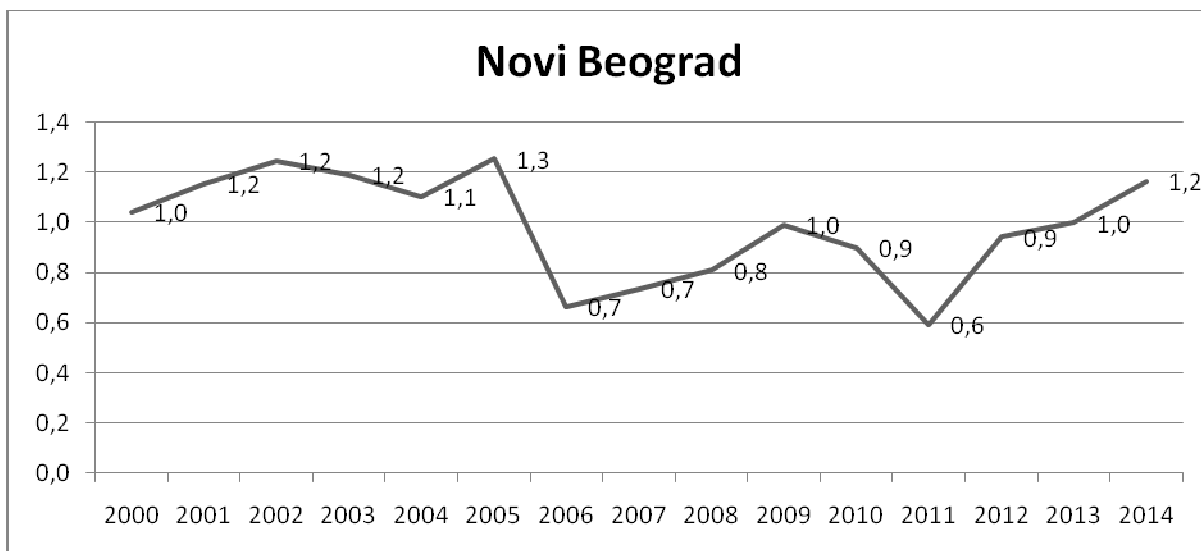
Grafikon 40. Standardni incidentni odnos za opštinu Zvezdara za period 2000-2014. godine

Opština Zemun je pokazala jedan ekstremni momenat kada je stopa incidencije na teritoriji ove opštine bila 110% viša od one za čitav Beograd. Ostatak studijskog perioda se karakteriše stopama sličnim onoj u Beogradu, osim 2002. kada se beleži za 40% niža stopa.



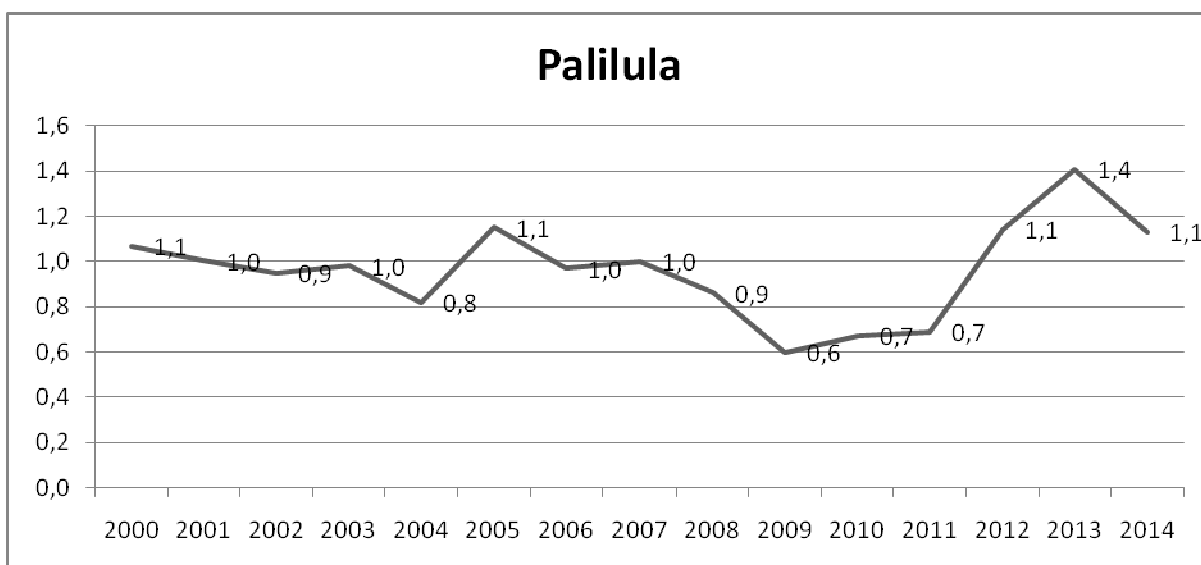
Grafikon 41. Standardni incidentni odnos za opštinu Zemun za period 2000-2014. godine

Standardni incidentni odnos za opštinu Novi Beograd ne pokazuje velike fluktuacije stope oboljevanja na teritoriji ove opštine u poređenju sa čitavim Beogradom. Vrednosti SIRa se kreću od 0,6 do 1,3.



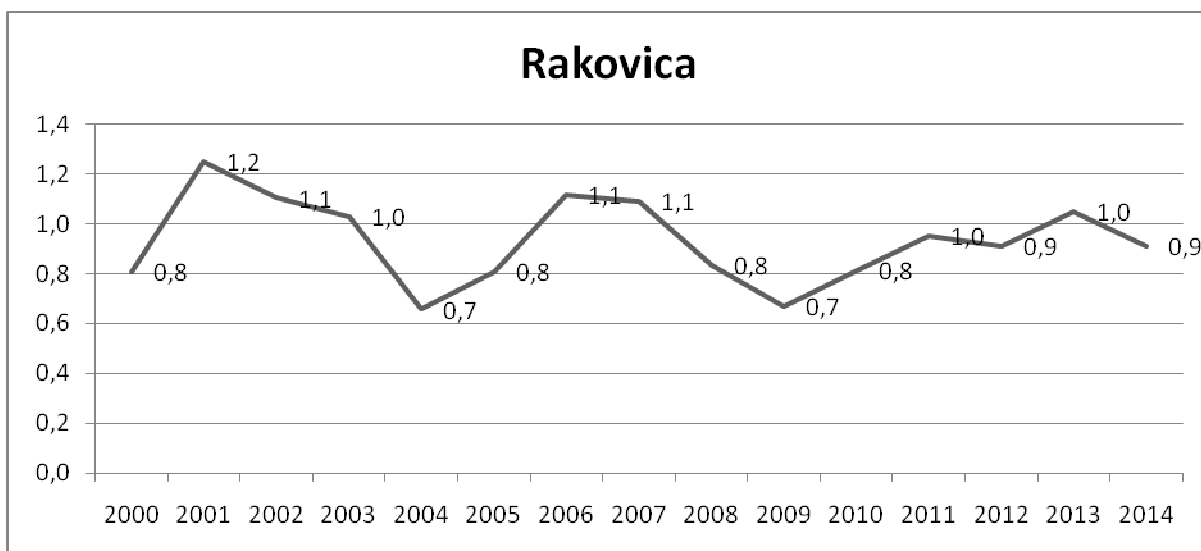
Grafikon 42. Standardni incidentni odnos za opštinu Novi Beograd za period 2000-2014. godine

Opština Palilula nema većih odstupanja osim 2013. godine kada je stopa incidencije od RGM 40% viša od stope za čitav Beograd.



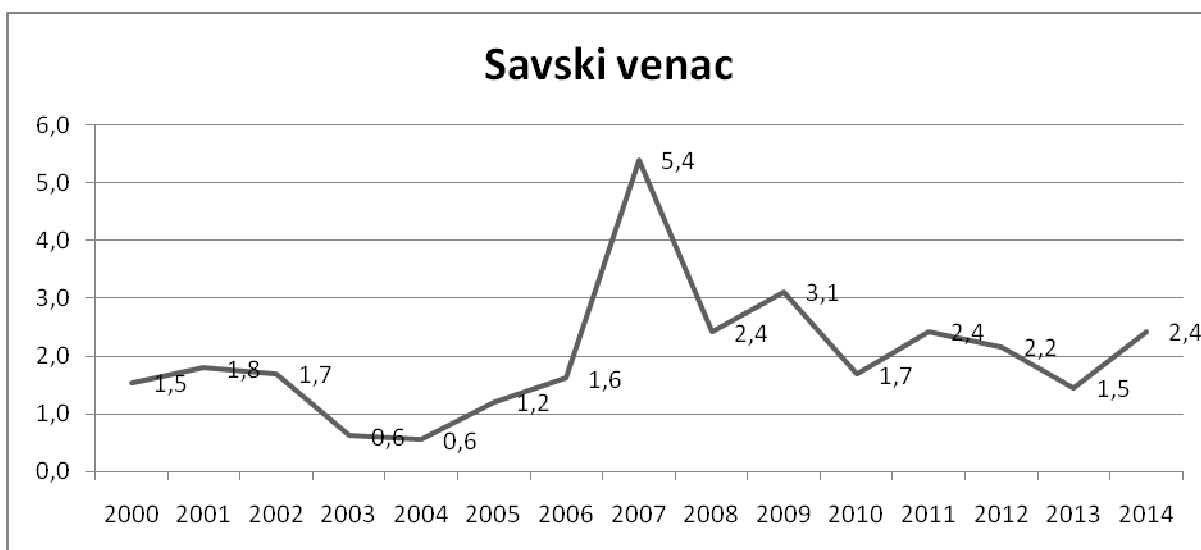
Grafikon 43. Standardni incidentni odnos za opštinu Palilula za period 2000-2014. godine

Standardni incidentni odnos za opštinu Rakovica pokazuje prilično slično oboljevanje kao i u čitavom Beogradu sa minimalnim odstupanjima od maksimalno 30%.



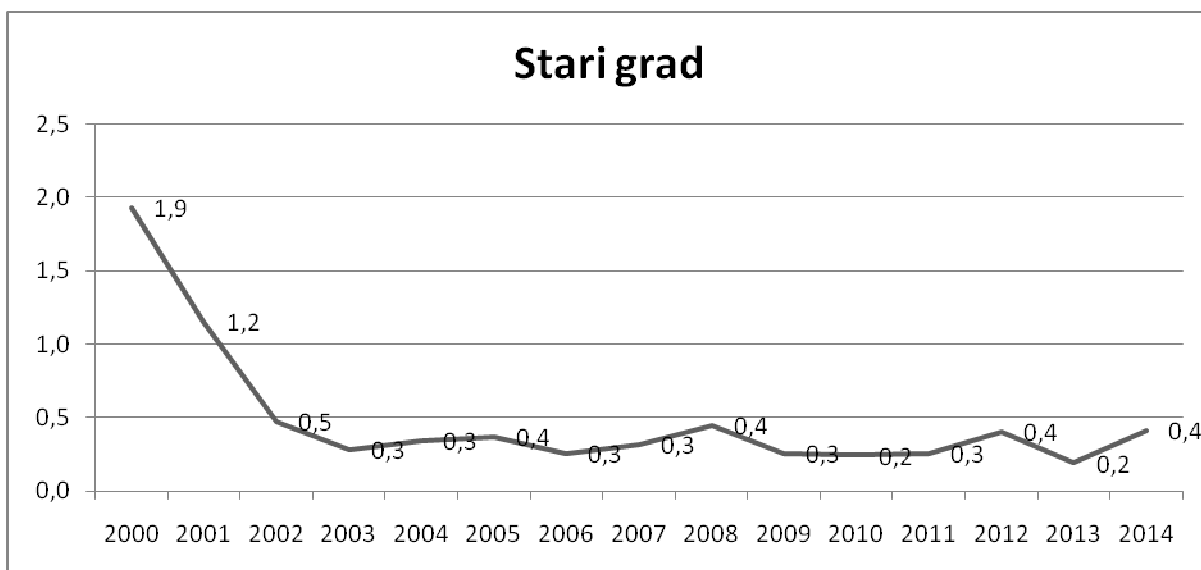
Grafikon 44. Standardni incidentni odnos za opštinu Rakovica za period 2000-2014. godine

Opština Savski venac se karakteriše izrazitim promenama stope incidencije od RGM u vremenu u poređenju sa stopom incidencije u Beogradu. U toku 2007. godine je čak pet puta viša nego na teritoriji čitavog grada.



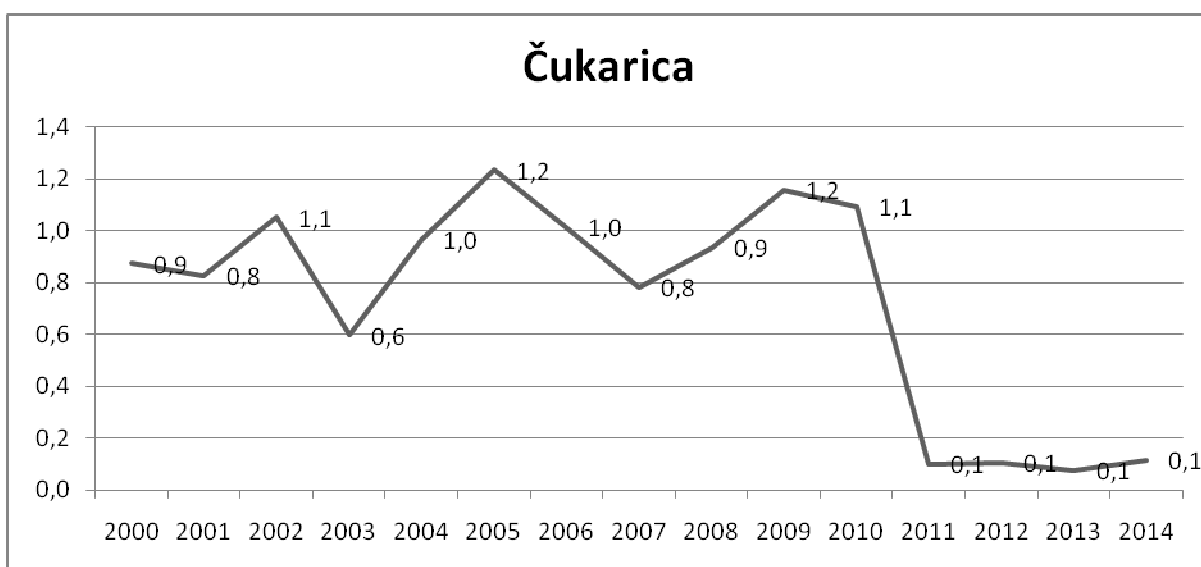
Grafikon 45. Standardni incidentni odnos za opštinu Savski venac za period 2000-2014. godine

Opština Stari grad je pokazala izrazito visoke stope u poređenju sa stopama za Beograd 2000. i 2001. godine nakon čega je SIR pokazao da je odnos prilično ujednačen sa izuzetno niskim stopama u opštini.



Grafikon 46. Standardni indirektni odnos za opštinu Stari grad za period 2000-2014. godine

Opština Čukarica dobar deo studijskog perioda održava približne stope stopama za Beograd dok od 2011. godine do kraja studijskog perioda one iznose za 90% manje nego one za čitav grad Beograd.

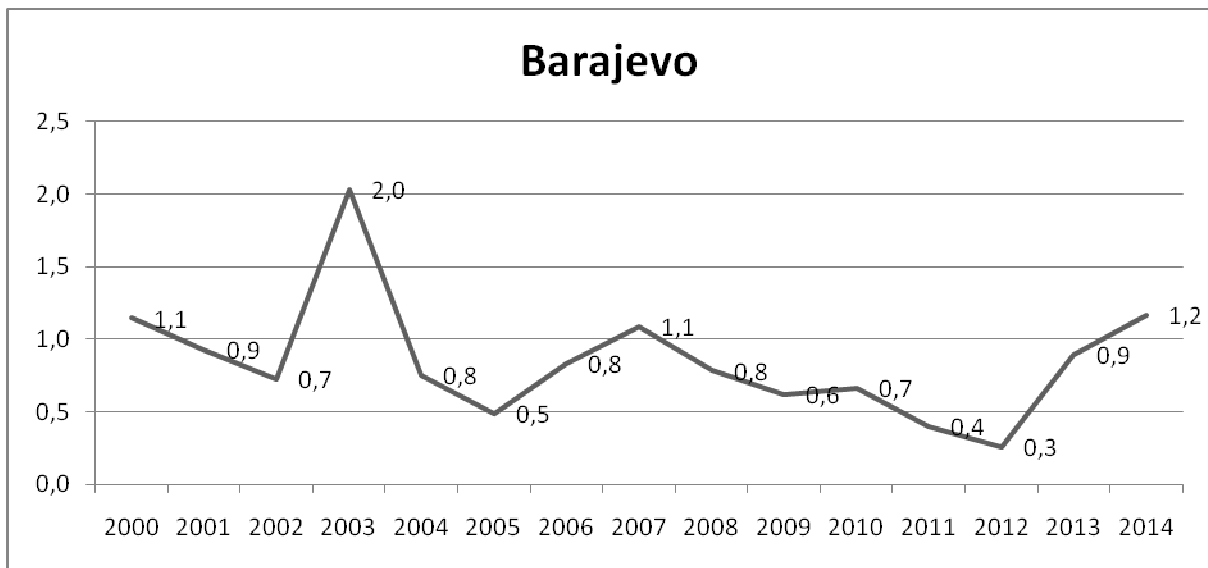


Grafikon 47. Standardni indirektni odnos za opštinu Čukarica za period 2000-2014. godine

Standardni indirektni odnosi za sirovih stopa incidencije od RGM opština koje ne pripadaju centralnom gradskom jezgri prikazani su na grafikonima 48-53.

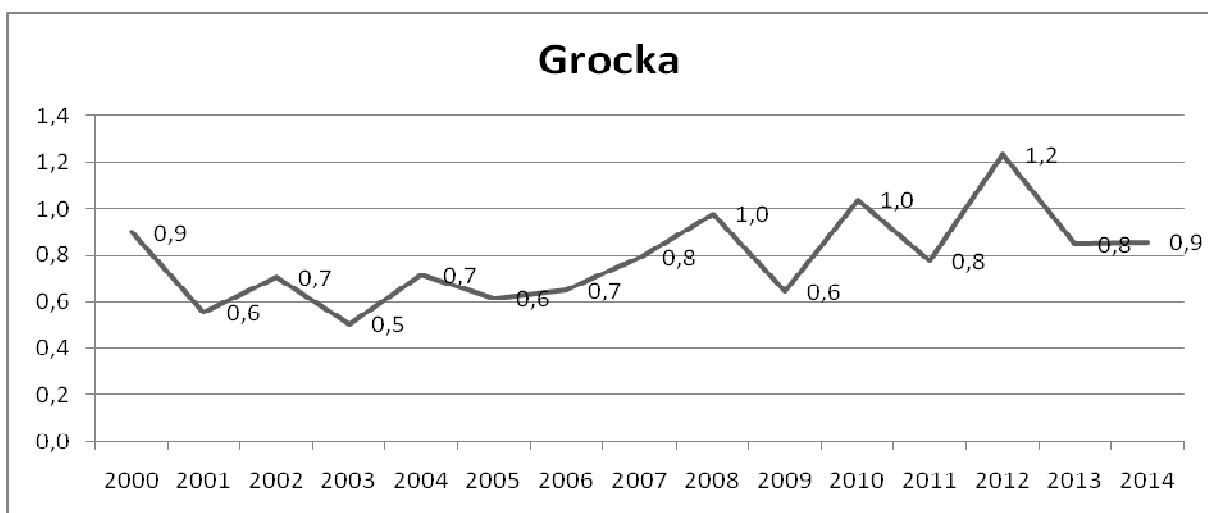
Izrazito upadljivo za opštinu Barajevo, u poređenju sa čitavim Beogradom je da je 2003. godine incidencija oboljevanja od RGM na ovoj opštini bila dvostruko veća nego u čitavom Beogradu, a da je ostalih godina približno kao i na teritoriji Beograda ili niža.

Takođe se uočava viša stopa poslednje studijske godine i to za 20% u odnosu na standardnu populaciju Beograda.



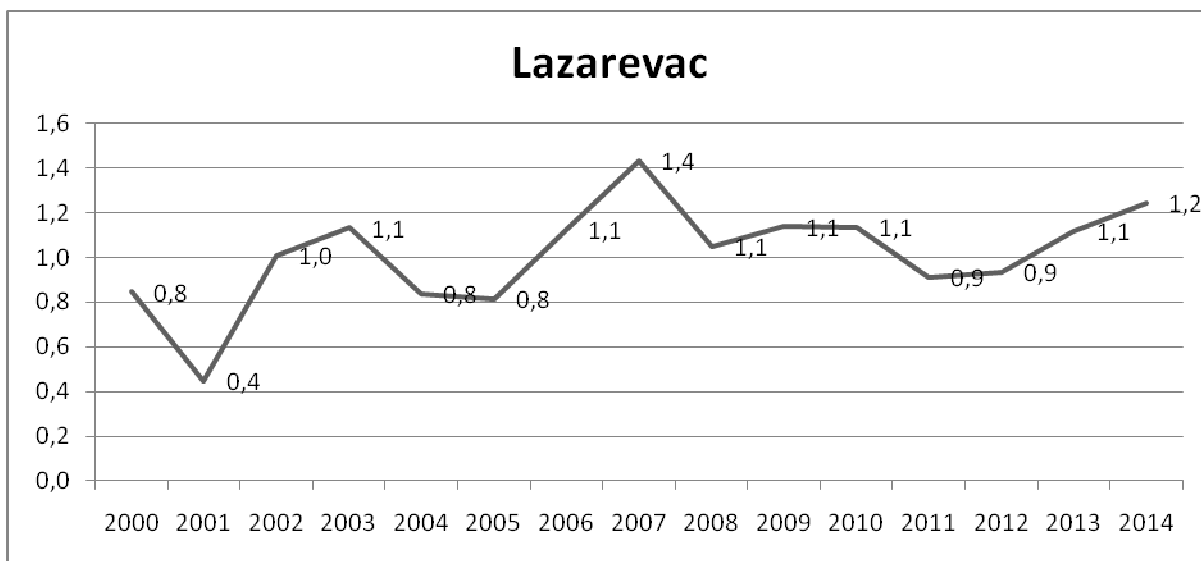
Grafikon 48. Standardni incidentni odnos za opštinu Barajevo za period 2000-2014. godine

Stopa incidencije od RGMkarcinoma grlića materice na teritoriji opštine Grocka nema ozbiljnijih odstupanja. Najniža je bila 2003. godine, upola manja, a najviša za 20% viša, od stope incidencije na teritoriji čitavog Beograda.



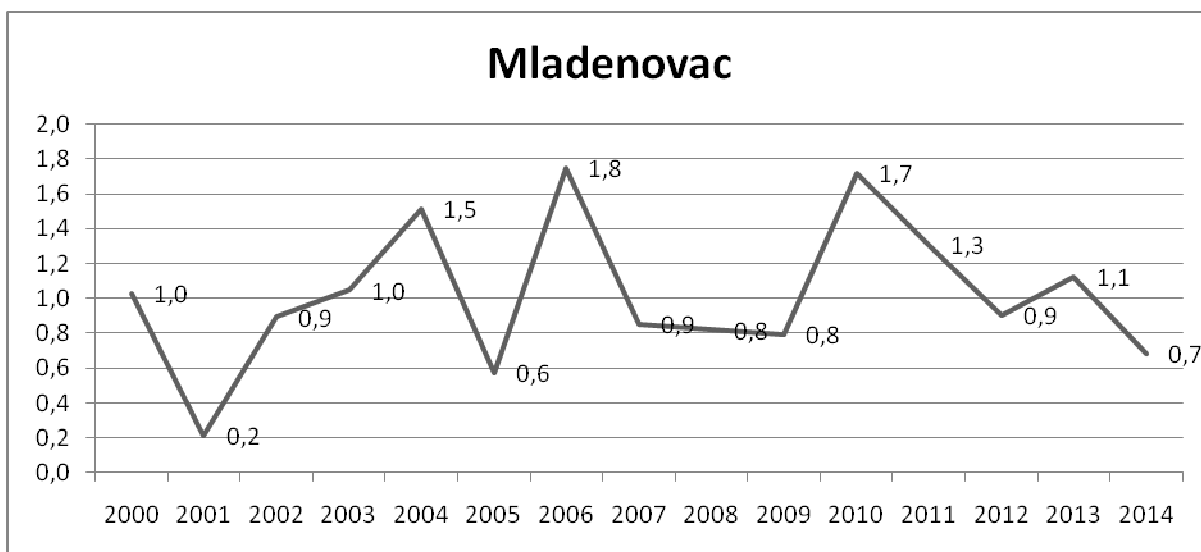
Grafikon 49. Standardni incidentni odnos za opštinu Grocka za period 2000-2014. godine

Opština Lazarevac je pokazala dva vremenska perioda sa izrazito niskom (za 60% nižom stopom incidencije u odnosu na Beograd) i visokom (za 40% višom stopom incidencije u odnosu na Beograd) stopom incidencije od RGM.



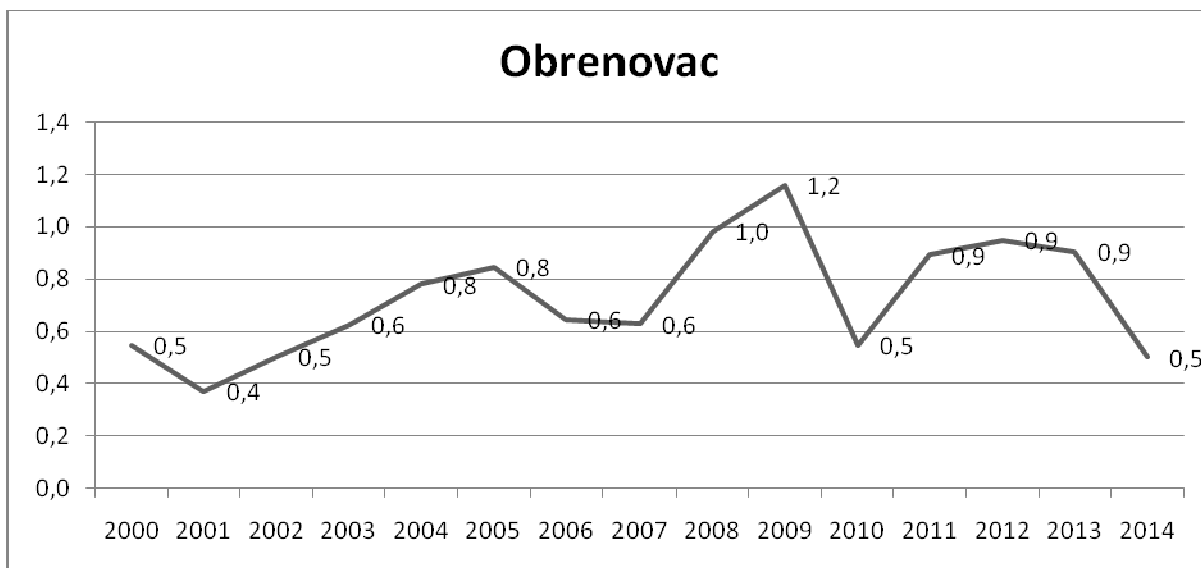
Grafikon 50. Standardni incidentni odnos za opštinu Lazarevac za period 2000-2014. godine

Variranje stope incidencije od RGM na teritoriji opštine Mladenovac u poređenju sa čitavim Beogradom je veoma izraženo, od čak za 80% niže 2001. godine, do čak 80% više stope incidencije 2006. godine.



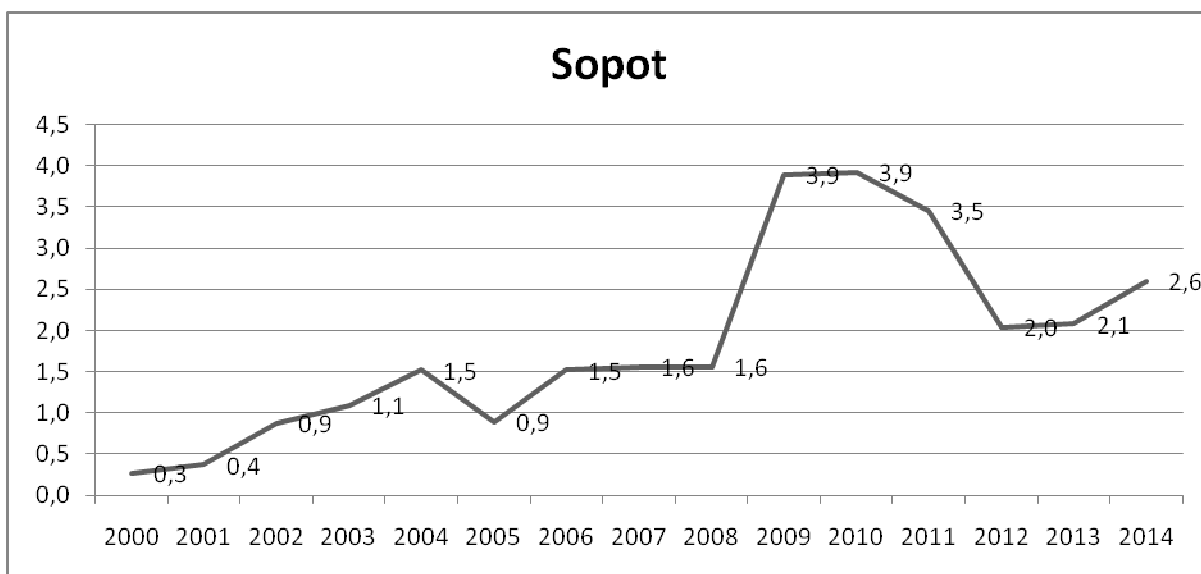
Grafikon 51. Standardni incidentni odnos za opštinu Mladenovac za period 2000-2014. godine

Opština Obrenovac se karakteriše promenama stope incidencije od RGM i to u prve četiri godine sa znatno nižim stopama u poređenju sa Beogradom i 2008. i 2009. kao i od 2011. do 2013. približno istim.



Grafikon 52. Standardni incidentni odnos za opštinu Obrenovac za period 2000-2014. godine

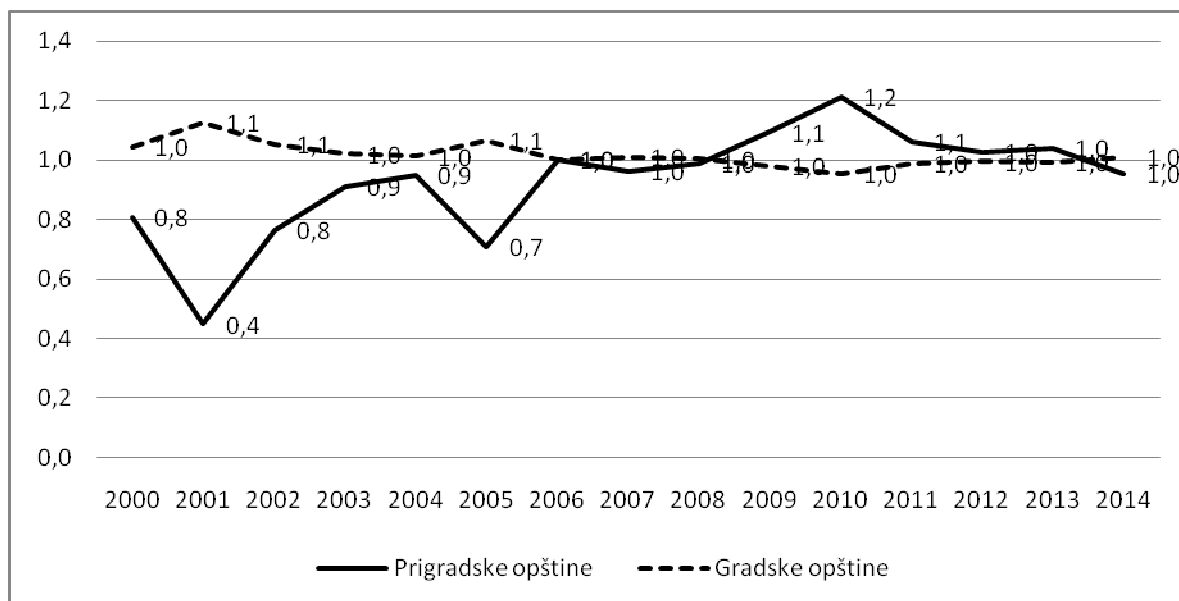
Opština Sopot pokazuje značajan porast stope incidencije od RGM u poređenju sa stopom za grad Beograd u periodu od 2009. do 2014. godine.



Grafikon 53. Standardni incidentni odnos za opštinu Sopot za period 2000-2014. godine

Nakon indirektno standardizacije sirovih stopa incidencije od RGM u centralnim i ostalim gradskim opštinama (gradskim i prigradskim opštinama) Beograda može se uočiti da centralne gradske opštine tokom čitavog studijskog perioda održavaju gotovo identične stope kao na nivou čitavog grada, dok ostale opštine (prigradske) do 2006. godine imaju stope

incidencije niže u odnosu na stopu incidencije grada Beograda. Na grafikonu 54. prikazani su standardni incidentni odnosi (SIR) za prigradske i gradske opštine za posmatrani period.



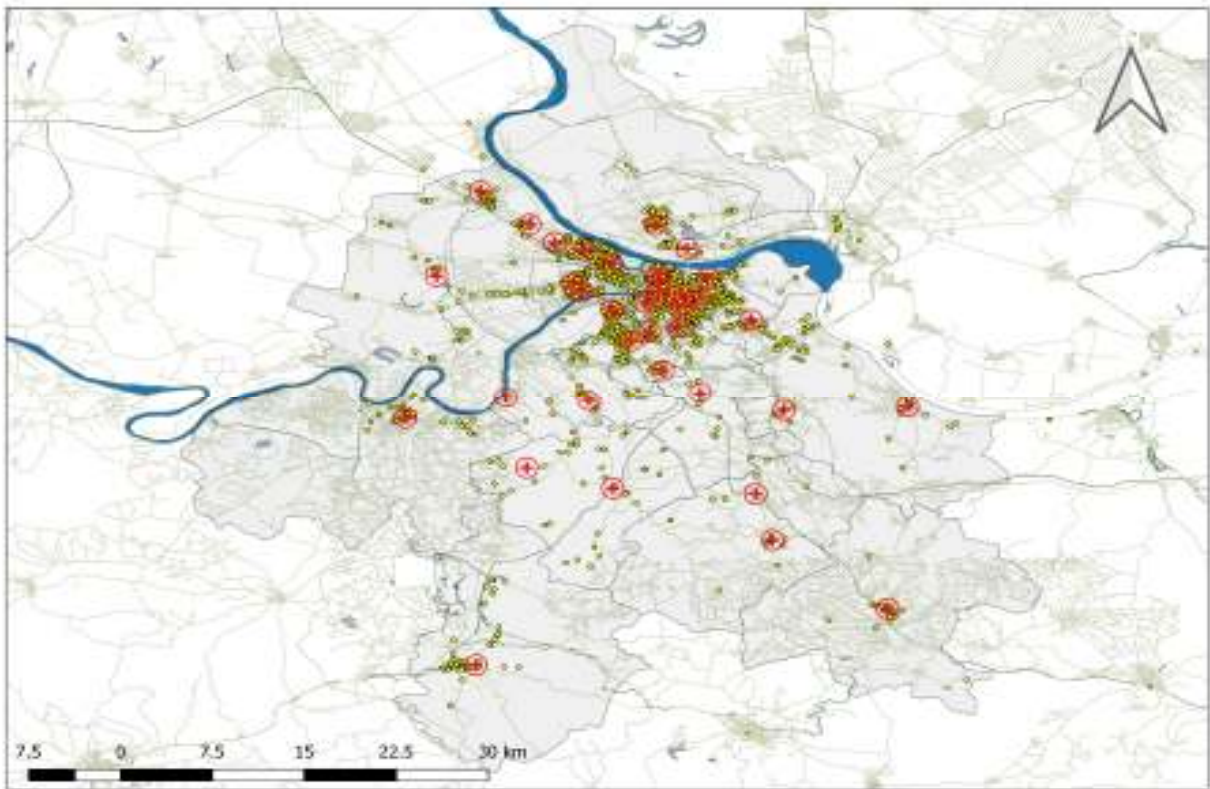
Grafikon 54. Standardni incidentni odnos (SIR) za prigradske i gradske opštine za posmatrani period 2000-2014. godine

4.2. Prostorna distribucija obolevanja od raka grlića materice primenom GIS vizualizacije

4.2.1. Grupisanje slučajeva obolevanja na manjim geografskim područjima

Od ukupno 4802 slučaja obolevanja od raka grlića materice koji su utvrđeni u periodu 2000-2014. godine, procesom geokodiranja obuhvaćeni su podaci za 85,4% obolelih stanovnika Beograda. Maksimalni obuhvat georeferenciranja podataka o tačnoj adresi stanovanja u vreme utvrđene dijagnoze (100%), zabeležen je u 2013. i 2014. godini. Najniži obuhvat registrovan je 2011. (69,8%), zatim 2007. (72,4%) i 2009. godine (79,6%). U odnosu na opštine stanovanja, izdvaja se opština Savski venac sa učešćem nedostajućih adresa stanovanja od čak 49,1% (126 od ukupno utvrđenih 257 slučajeva), posebno u periodu 2006-2008. godine (114 od 133). Mape su kreirane na osnovu podataka o opštinskim administrativnim granicama, pri čemu je opština Surčin, koja je formirana 2004. godine, prikazana u sklopu opštine Zemun. Na mapi 1 prikazana je prostorna distribucija obolevanja od raka grlića materice na teritoriji Beograda u periodu 2000-2014. godine, za sve obolele sa kompletnim podacima za geokodiranje mesta stanovanja u vreme utvrđene dijagnoze, kao i lokacije zdravstvenih ustanova primarnog nivoa na teritoriji svih 16 opština.

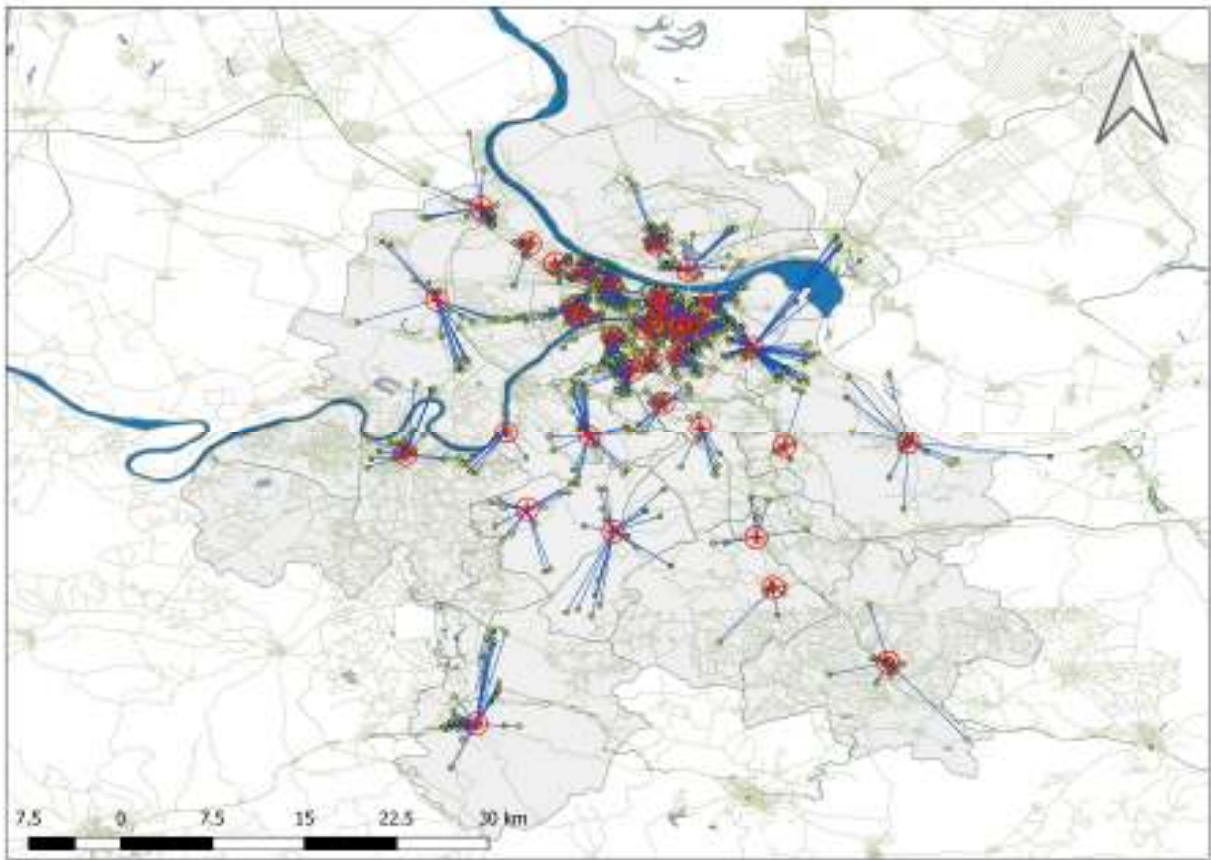
Mapa 1. Prostorna distribucija obolevanja od raka grlića materice u odnosu na adresu stanovanja u vreme postavljanja dijagnoze u Beogradu, 2000-2014.



Uočava se najveća gustina slučajeva u centralnim delovima svih opština što odgovara gustini mreže saobraćajnica u naseljenim delovima opština na teritoriji grada.

Obavljeno je postavljanje upita i generisanje izveštaja o prostornoj distribuciji registrovanih slučajeva RGM u odnosu na minimalnu udaljenost ginekološke službe na primarnom nivou zdravstvene zaštite do lokacije stanovanja obolelih. Kao mera minimalne udaljenost određena je udaljenost za koju je potrebno oko 20 minuta hoda (1,67km). Prema rezultatima generisanog izveštaja unutar prečnika ispitivane minimalne udaljenosti nalazilo se 70,0% slučajeva, odnosno na toj udaljenosti od zdravstvene ustanove je u vreme postavljene dijagnoze stanovalo više od dve trećine pripadnica studijske grupe (mapa 2).

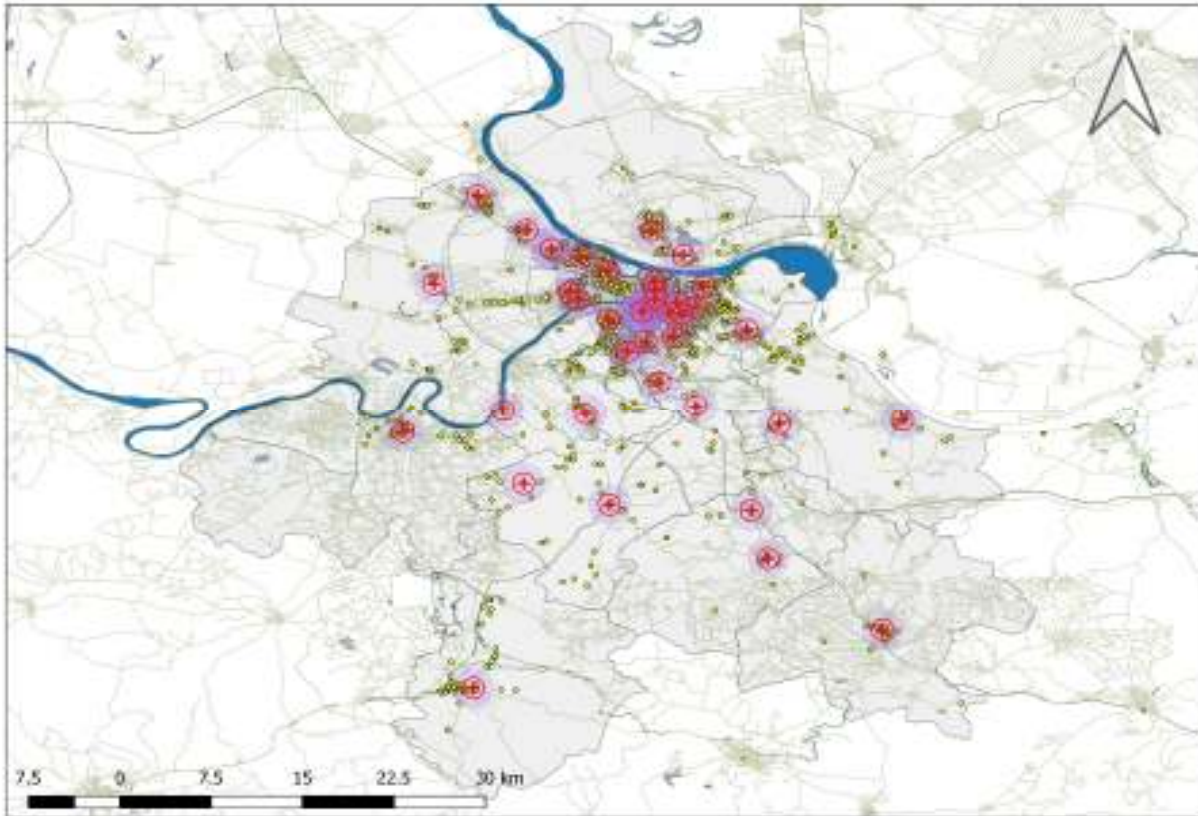
Mapa 2. Prostorna distribucija obolelih od RGM u odnosu na udaljenost do zdravstvene ustanove primarnog nivoa za koje je potrebno 20 minuta hoda, u Beogradu 2000-2014.



Na minimalnoj udaljenosti od doma zdravlja do mesta stanovanja u vreme postavljene dijagnoze registrovano je 75,42% obolelih stanovnica centralnih gradskih opština (Čukarica, Novi Beograd, Palilula, Rakovica, Savski venac, Stari grad, Voždovac, Vračar, Zemun i Zvezdara), dok je na području ostalih opština bilo 46,9% od ukupnog broja svih obolelih iz ovih gradskih opština.

Primenom tehnike formiranja bafera identifikovane su oblasti sa prostornom distribucijom registrovanih slučajeva prema adresi stanovanja u zoni prečnika od 3,5 km od ginekološke službe u ustanovama primarne zdravstvene zaštite u Beogradu, u periodu 2000-2014. (mapa 3).

Mapa 3. Kreiranje bafera prečnika 3,5 km oko domova zdravlja i prostorna distribucija slučajeva RGM u Beogradu, 2000-2014.



Nešto više od 80% ukupnog broja registrovanih slučajeva (81,4%) se prema adresi stanovanja u vreme postavljanja dijagnoze, nalazi unutar bafera prečnika od 3,5 km. Uočava se različit udeo obolelih unutar bafera od ukupnog broja registrovanih obolelih u centralnim gradskim opštinama u odnosu na ostale gradske opštine, kao i rubne delove centralnih opština sa manjom gustinom naseljenosti. U centralnim gradskim opštinama udeo registrovanih slučajeva unutar bafera je veći, i iznosi čak 94,1% od svih obolelih sa adresom stanovanja u ovim opštinama. Dodatno, u užem jezgru ovih opština se uočava i preklapanje bafera. U opštinama koje ne pripadaju centralnom gradskom jezgru udeo obolelih sa mestom stanovanja unutar prečnika 3,5 km od zdravstvene ustanove je 67,9% od svih registrovanih obolelih sa ovog područja tokom studijskog perioda.

Procena strukture obrasca geokodiranih podataka, u smislu ujednačene distribucije ili postojanja klastera, urađena je prostornom analizom. primenom diskretnog Poisson-ovog modela. Podaci su analizirani pomoću softvera SaTScan ver 9.6, a zadata je detekcija klastera sa visokom stopom (mapa 4). U analizu su ušli podaci o svim slučajevima oboljenja (broj obolelih i adresa stanovanja u vreme postavljene dijagnoze raka grlića matrice) registrovanih na teritoriji Beograda u periodu 2000-2014., podaci o populaciji (broj stanovnika ženskog

pola po jedinici teritorije posmatranja iz popisnih godina i procena Republičkog zavoda za statistiku za ostale godine perioda istraživanja) i podaci geografskih koordinata (latituda i longituda).

Mapa 4. Selektovan prikaz dela mape sa detektovanim klasterom visoke stope slučajeva karcinoma grlića materice u Beogradu, 2000-2014.



Significant clusters; Show clusters using: Circles; Locations
Display Data:1 Clusters: 6 Cluster Locations;6 Total Locations (SaTScan v9.6)

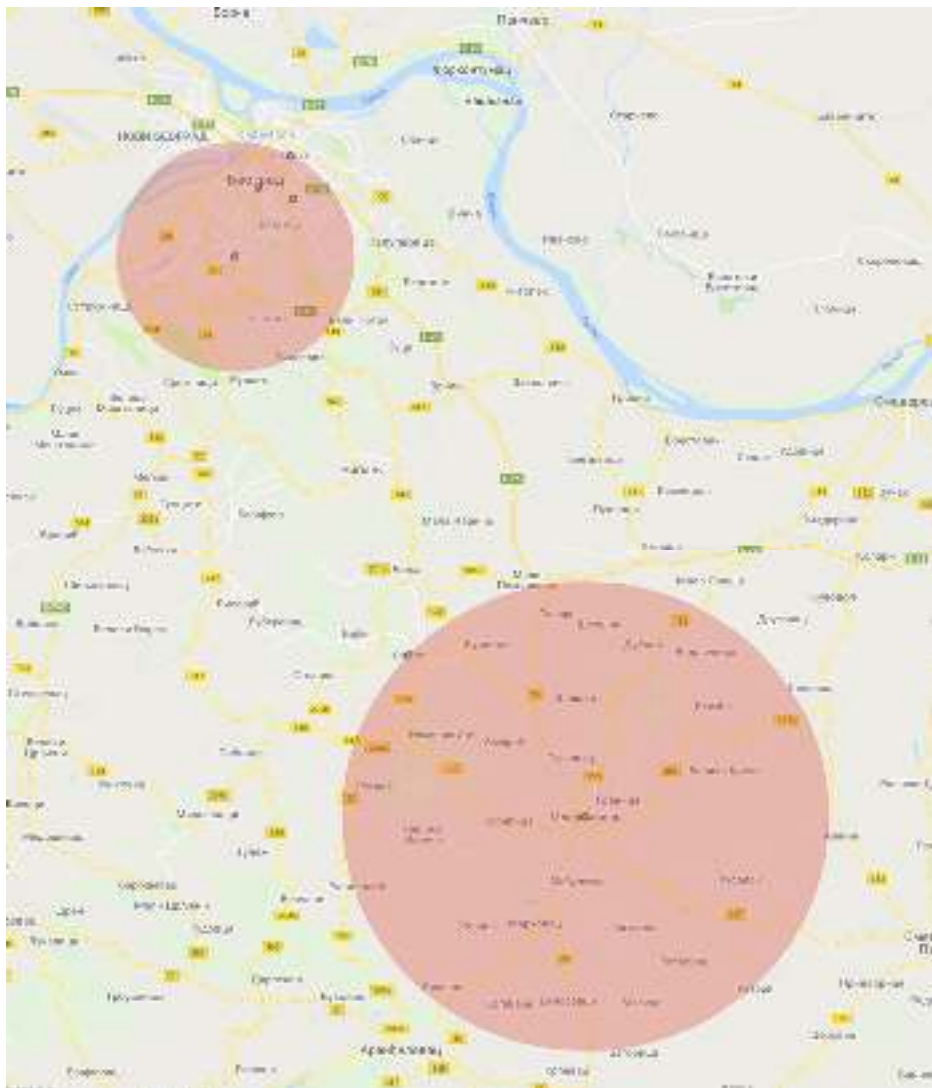
U primenjenoj statističkoj metodi postepeno su skenirani „prozori“ softverski određene maksimalne veličine preko cele teritorije Beograda. Korišteni su prozori kružnog oblika, koji se preporučuju za skeniranje promena u prostoru, i notirani su svi opservirani i očekivani slučajevi unutar „prozora“ za svaku pojedinačnu lokaciju. Za sve detektovane klastere obavljeno je testiranje značajnosti, u cilju provere da li je uočeni obrazac distribucije slučajan (što bi odgovaralo nultoj hipotezi - nema razlike u verovatnoći obolevanja unutar i izvan „prozora“) ili se zaista radi o klasteru (postoji razlika u verovatnoći, postoji povećan rizik unutar „prozora“ u poređenju sa prostorom izvan njega-odbacuje se nulta hipoteza). Proces provere podrazumeva test odnosa verovatnoće (likelihood ratio-LLR) sa izračunavanjem maksimalne verovatnoće za svaki potencijalni (verovatni) klaster, poređenje alternativne sa nultom hipotezom i izračunavanje p-vrednosti. Područje u kojem je „prozor“ sa izračunatom maksimalnom verovatnoćom za potencijalni klaster u opserviranom skupu podataka, koja je visoka u poređenju sa maksimalnim verovatnoćom izračunatom za verovatne klastere u nasumičnim skupovima podataka, je vrlo verovatno klaster. Pomoću programa SaTScan izračunata je p-vrednost koristeći test odnosa verovatnoće (maksimalni LLR) i simulaciju distribucije uzorka očekivanog obrasca kao da je distribucija slučajna (999 ponavljanja konstruisanom matematičkom predikcijom). Krajnji rezultat je izveštaj SaTScan o vrlo verovatnom klasteru i statističkom značajnošću u skladu sa p-vrednostima (0,05). Detektovan je jedan statistički značajan klaster ($p=0,015$) sa 6 lokacija: na opštinama Palilula, Vračar, Savski venac, Voždovac, Rakovica i Čukarica.

4.2.2. Karakteristike promena prostornih obrazaca tokom vremena istraživanja

Ispitivanje promene prostornih obrazaca u periodu 2000-2014. godina, obavljeno je primenom retrospektivne prostorno-vremenske analize. Korišćen je prostorno-vremenski permutacioni model, SaTScan softver verzija 9.6. U analizu su ušli podaci o slučajevima oboljenja (prostorna lokalizacija i godina utvrđene dijagnoze raka grlića matrice) koji su registrovani na teritoriji Beograda u periodu 2000-2014., i podaci geografskih koordinata (latituda i longituda). U modelu je kompariran broj opserviranih slučajeva u klasteru sa onim što bi se očekivalo, ukoliko su prostorne i vremenske lokacije svih slučajeva nezavisne jedna od druge – odnosno ako ne postoji interakcija između prostora i vremena. Klaster postoji na određenom geografskom području ako u definisanom vremenskom periodu (jedna godina) ta oblast ima veći procenat slučajeva u posmatranom vremenskom periodu, u poređenju sa preostalim geografskim područjima. S druge strane, ako tokom definisanog vremena jedno

geografsko područje ima veći broj slučajeva u poređenju sa normalnim, dok druge oblasti nemaju porast broj slučajeva, onda će u prvom području biti klaster. Detektovano je pet potencijalnih klastera, od kojih dva sa utvrđenom statističkom značajnošću. Prvi sa dve lokacije: na opštinama Mladenovac i Sopot, u 2010. godini ($p=0,0025$) i drugi sa četiri lokacije: Rakovica, Savski venac, Voždovac i Vračar, u 2001. godini ($p=0,025$) (mapa 5). I u ovom modelu zadata je detekcija klastera sa visokom stopom, sa simulacijom od 999 ponavljanja (matematičkom predikcijom). Analize su rađene za svaku godinu ponaosob, radi izbegavanja pristrasnosti usled mogućih različitih promena populacije posmatranih geografskih lokacija na jednom području u dužim vremenskim periodima.

Mapa 5. Detekcija klastera oboljevanja od karcinoma cerviksa primenom prostorno-vremenskog permutacionog modela, u Beogradu, 2000-2014.



Significant clusters; Show clusters using: Circles; Locations
Display Data:2 Clusters: 6 Cluster Locations;6 Total Locations (SaTScan v9.6)

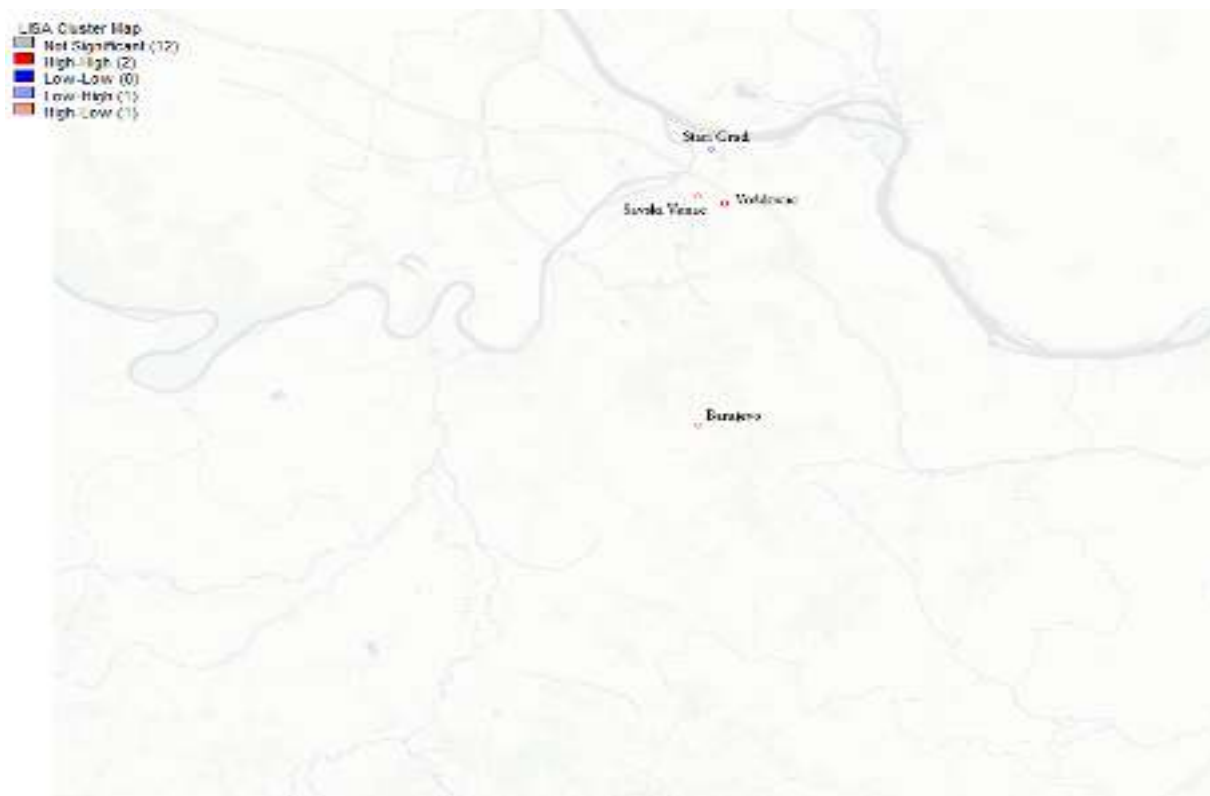
Istraživanje prisustva klastera, osim opisanim testovima za detekciju klastera, obavljeno je i globalnim testiranjem grupisanja na celoj teritoriji Beograda. Prostorni model grupisanja procenjen je primenom prostorne autokorelacije i globalnog prostornog indeksa autokorelacije – Moranovog indeksa (Global Indicator of Spatial Association) za sva tri intervala istraživanja.

Dobijene vrednosti, protumačene u skladu sa statističkom značajnosti koju određuju SD i p vrednost, ukazuju na pozitivnu prostornu autokorelaciju za period 2000-2004. godine, ne velike jačine: Moranov indeks 0,190 (SD=0,005, p=0,06). Indikator ukazuje na postojanje tendencije da se ispitivane SIR raka grlića materice sličnih vrednosti grupišu (visoke ili niske). Za intervale 2005-2009., i 2010-2014. godina utvrđen je Moranov indeks negativnih vrednosti, bez statističke značajnosti (Moranov indeks -0,108, SD=0,0491, p=0,473 i -0,078, SD=0,066, p=0,897) (tabela 3).

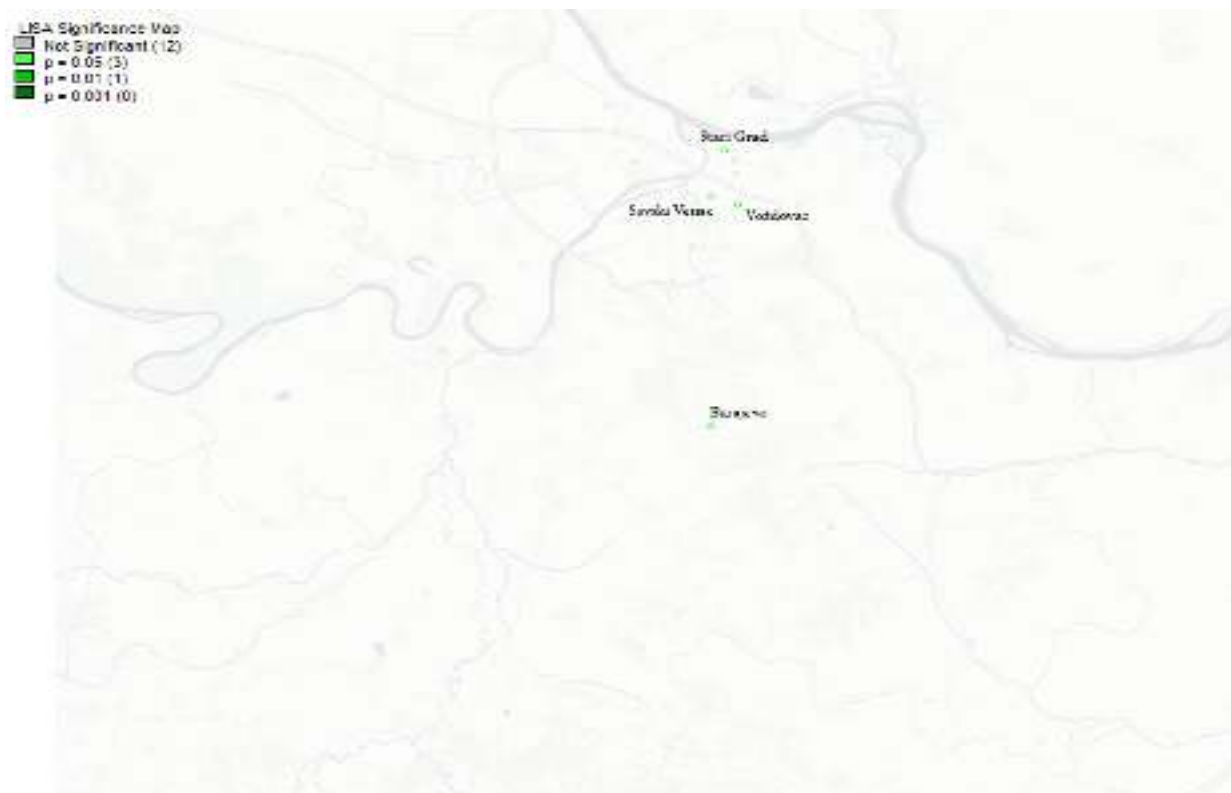
Tabela 3. Izveštaj analize prostorne autokorelacije SIR raka grlića materice, Beograd 2000-2004, (Moranov indeks)

Period	Moran I	SD	p
2000-2004	0.19093	0.05480052	0.06604139
2005-2009	-0.108798	0.04911947	0.4735969
2010-2014	-0.0786691	-0.0666667	0.8977186

Tip klastera i pozicija su istraženi primenom lokalnog Moranovog indeksa (lokalni indikator prostorne povezanosti- Local Indicator of Spatial Association). Lokalna prostorna analiza autokorelacije SIR ukazala je na prisustvo dve lokalne „vruće tačke“ (grupisanje visokih vrednosti), na teritoriji opštine Voždovac i Savski venac (high- high: grupisanje visokih vrednosti SIR). Takođe je utvrđeno prisustvo dva „izdvojena prostora“ (spatial outlier) koja su okružena vrednostima SIR suprotne veličine. Jedan je na opštini Barajevo (high-low), koja je u periodu 2000-2004. imala SIR visokih vrednosti, drugi je na teritoriji opštine Stari grad (low-high). Za sve četiri lokacije utvrđena je statistička značajnost (Voždovac, Stari grad, Barajevo p=0,05; Savski venac p=0,01) (slika 1).



a)



b)

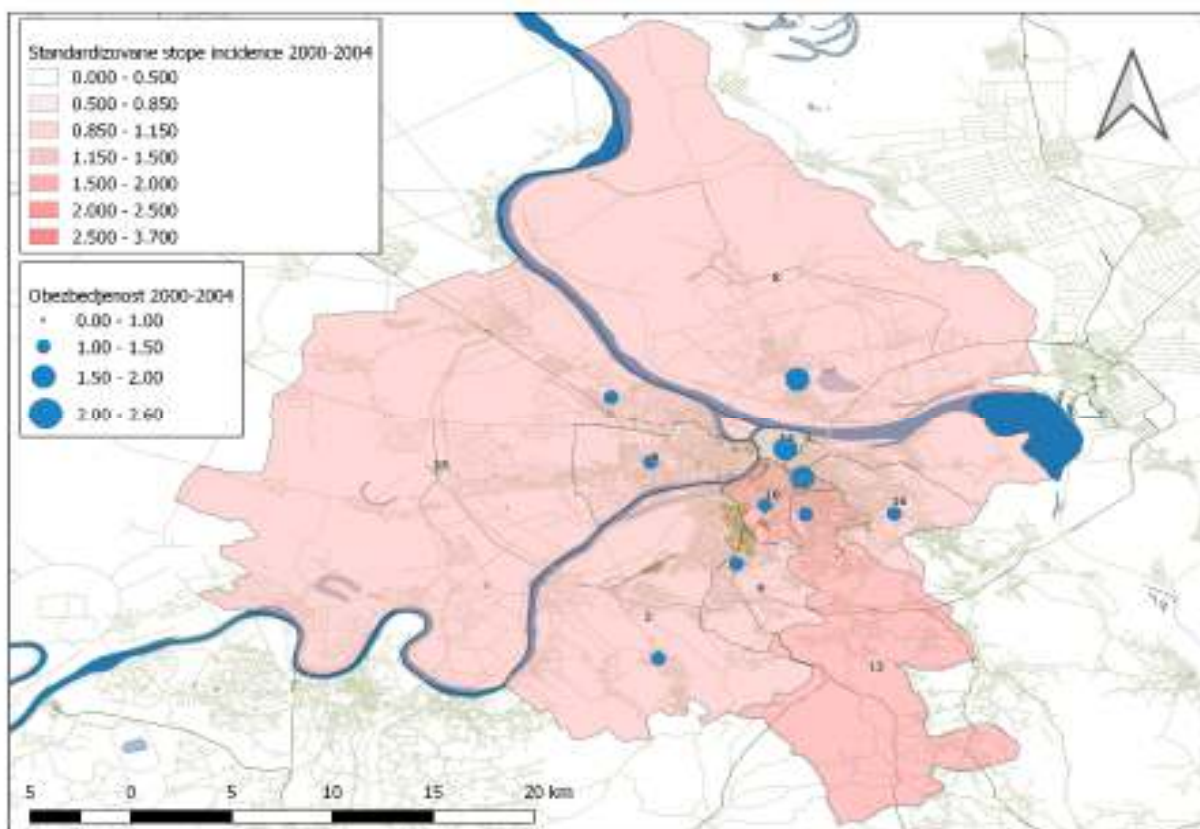
Slika 1. Izveštaj Lokalne prostorne autokorelacije SIR raka grlića materice u Beogradu 2000-2004., primenom lokalnog, Moranovog indeksa. a) Tip i pozicija klastera b) Statistička značajnost

4.3. Prostorna analiza

4.3.1. Ispitivanje slučajnosti prostornih obrazaca u odnosu na obezbeđenost i pristupačnost ginekološke zdravstvene zaštite na primarnom nivou

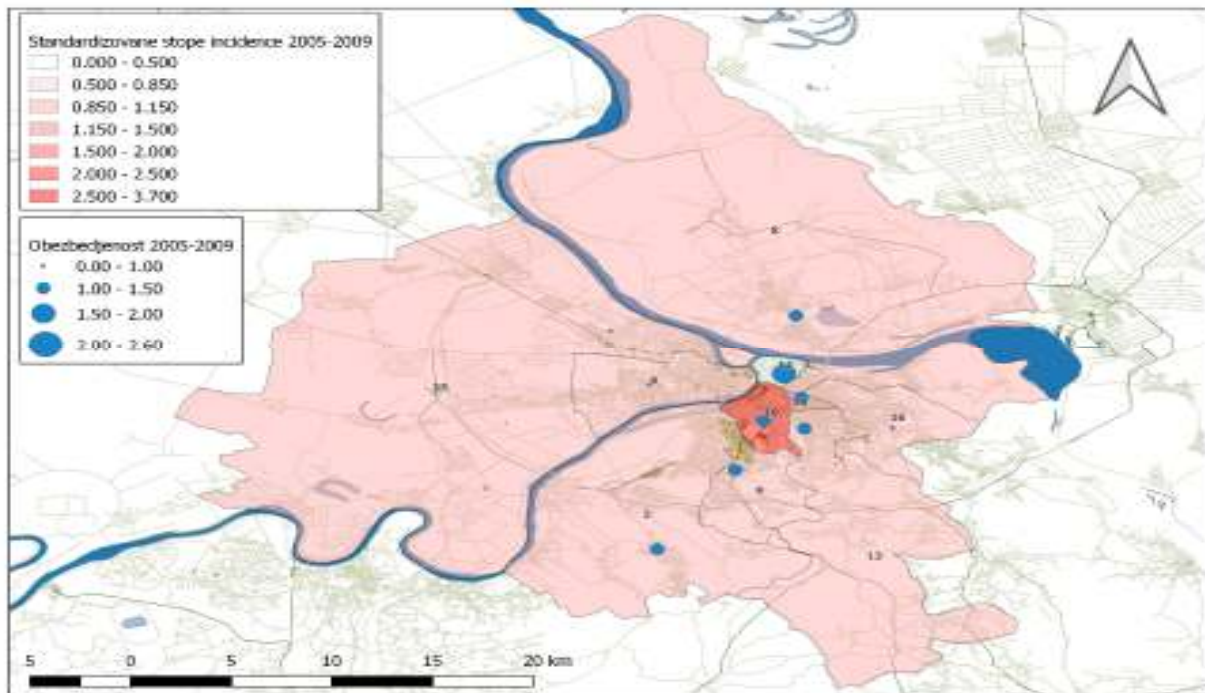
Na mapama 6-8. prikazan je prostorno-vremenski obrazac obolevanja od raka grlića materice i obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite u centralnim gradskim opštinama Beograda, tokom studijskog perioda. Obolevanje je prikazano kao prosečne vrednosti SIR za sve opštine, u tri petogodišnja intervala: 2000-2004; 2005-2009. i 2010-2014.godine, a obezbeđenost ginekološke zaštite izražena kroz broj žena po jednom ginekologu (6500/1) u odnosu na ukupnu populaciju žena sa opštine na kojoj se nalazi dom zdravlja.

Mapa 6. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obezbeđenost ginekološke zaštite u domovima zdravlja u centralnim gradskim opštinama Beograda, 2000-2004.



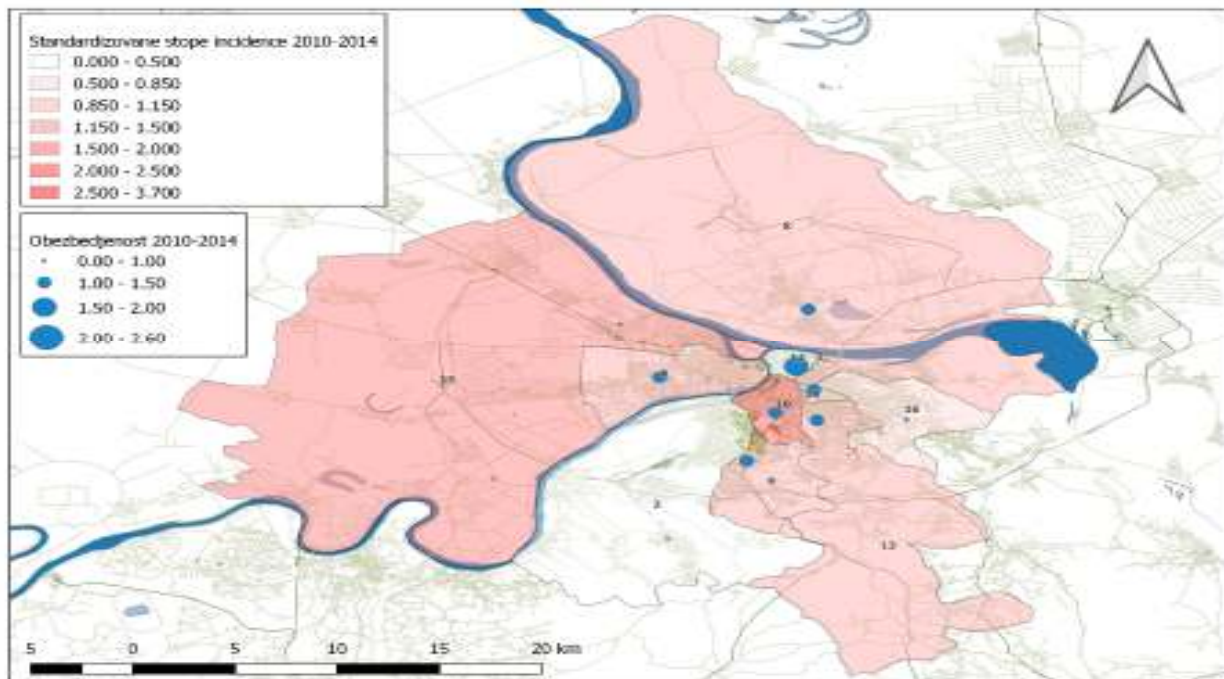
Čukarica-2; Novi Beograd-6; Palilula-8; Rakovica-9; Savski venac-10; Stari grad-12;
Voždovac-13; Vračar-14; Zemun-15; Zvezdara-16

Mapa 7. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obezbeđenost ginekološke zaštite u domovima zdravlja u centralnim gradskim opštinama Beograda, 2005-2009.



Čukarica-2; Novi Beograd-6; Palilula-8; Rakovica-9; Savski venac-10; Stari grad-12; Voždovac-13; Vračar-14; Zemun-15; Zvezdara-16.

Mapa 8. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obezbeđenost ginekološke zaštite u domovima zdravlja u centralnim gradskim opštinama Beograda, 2010-2014.

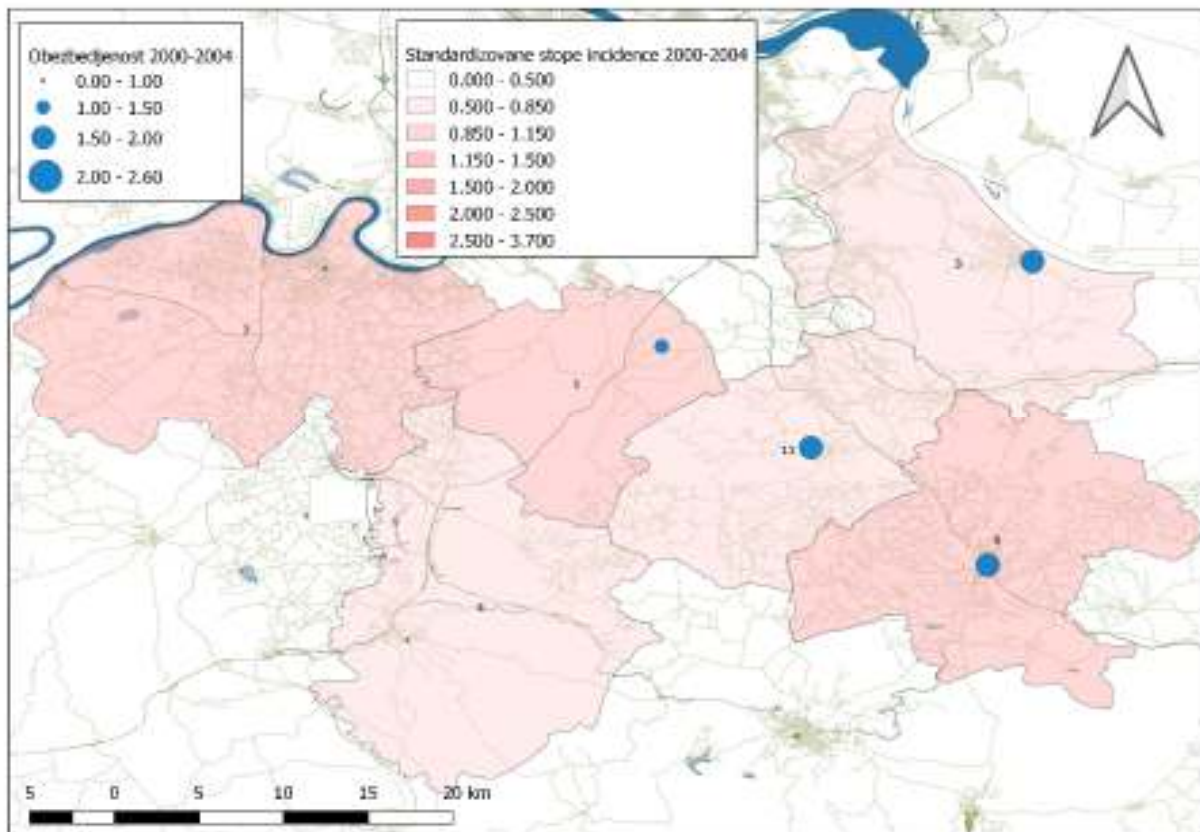


Čukarica-2; Novi Beograd-6; Palilula-8; Rakovica-9; Savski venac-10; Stari grad-12; Voždovac-13; Vračar-14; Zemun-15; Zvezdara-16.

Najveća odstupanja prosečne vrednosti SIR registrovana su u opštini Savski venac, i to tokom sva tri intervala studijskog perioda. Stopa incidencije je 2-2,7 puta bila viša nego na teritoriji čitavog grada. U istom periodu zabeležena su manja odstupanja u pogledu obezbeđenosti jednog ginekologa za potrebe zdravstvene zaštite žena u opštinama Zemun i Zvezdara tokom 2005-2009. i 2010-2014. (6500/0,95 i 6500/0,89), Novi Beograd 2005-2010. (6500/0,96) i Čukarica 2010-2014. godine (6500/0,96).

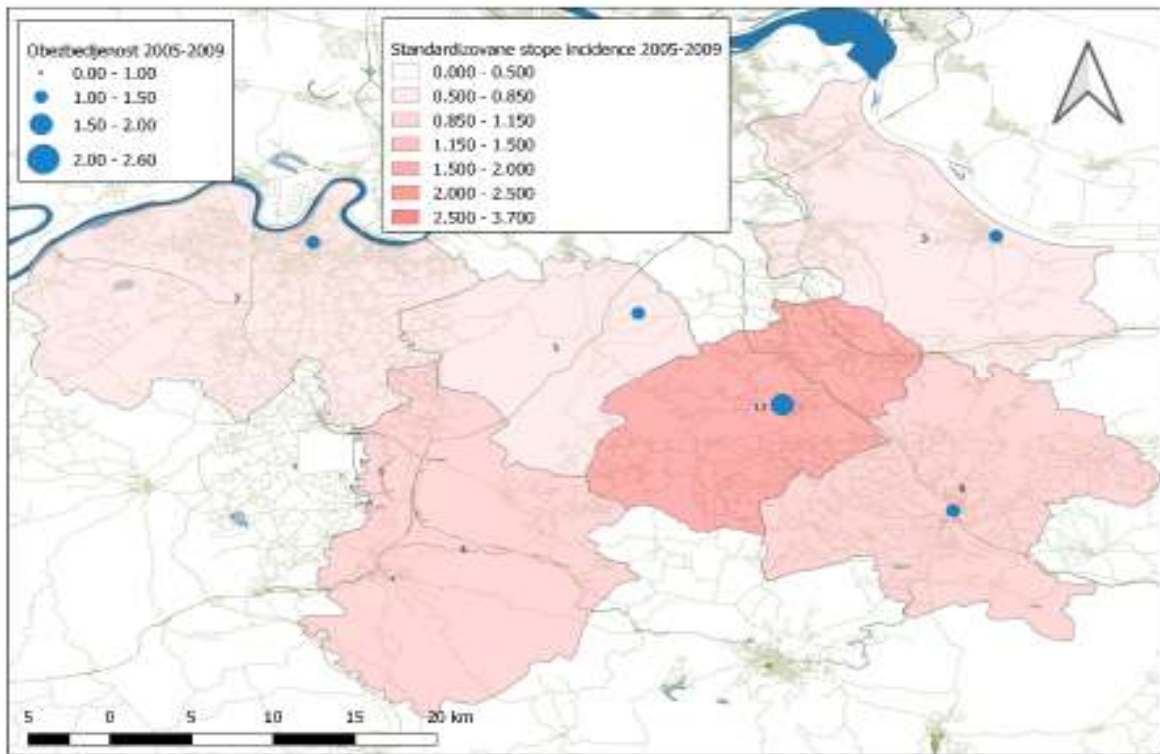
Distribucija obolevanja i obezbeđenost ginekološke zaštite žena tokom tri ravnomerna vremenska intervala petnaestogodišnjeg perioda istraživanja, u 6 gradskih opština koje ne pripadaju centralnom gradskom jezgru, prikazana je na mapama 9-11. Najveća odstupanja SIR se uočavaju u opštini Sopot. U intervalu 2005-2009. incidentni odnos obolevanja je bio skoro dva puta viši (1,9) u odnosu na teritoriju čitavog Beograda, a tokom 2010-2014. skoro tri puta viši (2,8). Manja odstupanja u pogledu obezbeđenosti jednog ginekologa za potrebe zdravstvene zaštite žena registrovana su u opštini Lazarevac 2005-2010. i 2010-2014. (6500/0,87 i 6500/0,97) i Obrenovac tokom 2000-2004. i 2010-2014.(6500/0,99 i 6500/0,96).

Mapa 9. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obezbeđenost ginekološke zaštite u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština Beograda, 2000-2004.



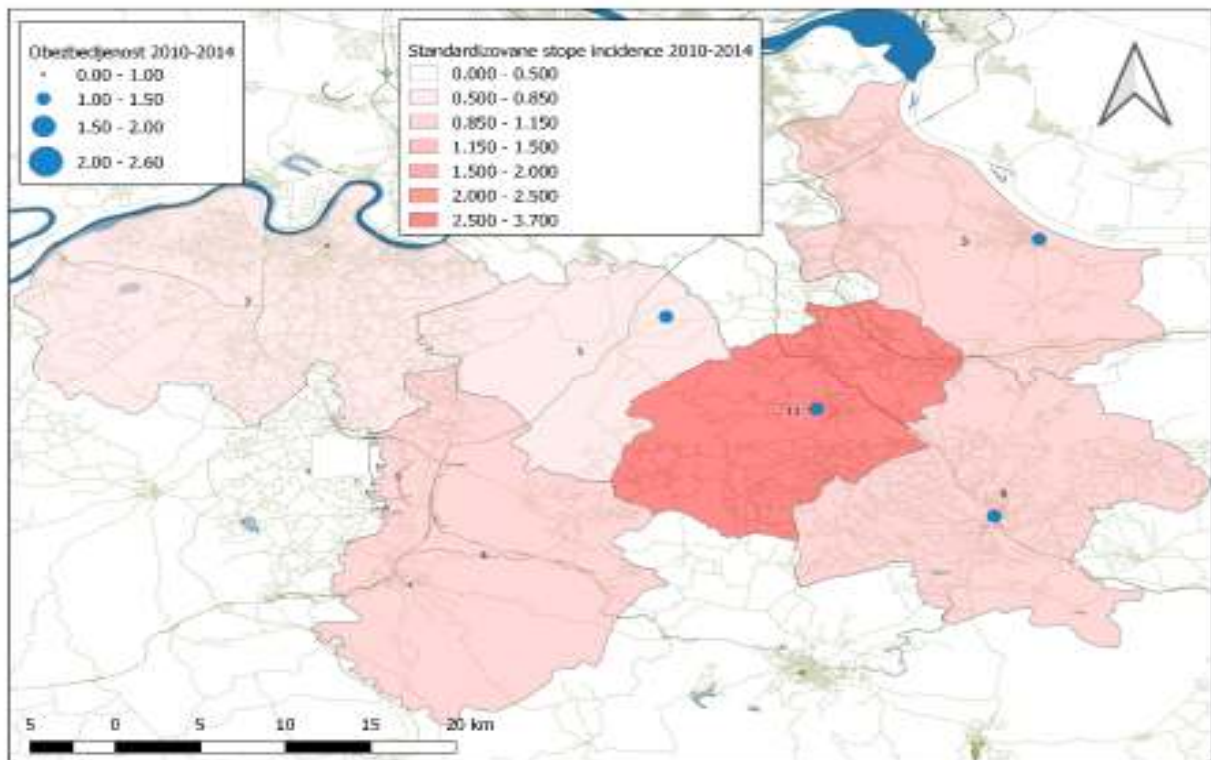
Barajevo-1; Grocka-3; Lazarevac- 4; Mladenovac- 5; Obrenovac-7; Sopot-11.

Mapa 10. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obezbeđenost ginekološke zaštite u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština Beograda, 2005-2009.



Barajevo-1; Grocka-3; Lazarevac- 4; Mladenovac- 5; Obrenovac-7; Sopot-11.

Mapa 11. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obezbeđenost ginekološke zaštite u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština Beograda, 2010-2014.



Barajevo-1; Grocka-3; Lazarevac- 4; Mladenovac- 5; Obrenovac-7; Sopot-11.

Uz obezbeđenost ginekološke zaštite, analizirani su i podaci o opterećenosti ginekologa, kao surogat varijable za dostupnost korišćenja zdravstvene službe. U većini opština se beleže oscilacije manjeg ili većeg stepena, sa tendencijom opadanja vrednosti opterećenja ginekologa. Statistički značajan pad registovan je u domu zdravlja Novi Beograd ($y = -0,533x + 30,37$, $p=0,029$), Rakovica ($y = -0,838x + 34,78$ i $p<0,001$) i Čukarica ($y = -0,833x + 35,22$ i $p<0,001$). Najveća prekoračenja u domovima zdravlja centralnih gradskih opština (iznad 30 poseta dnevno), registrovana su u opštinama Zemun, Zvezdara i Voždovac, ali bez statistički značajnog variranja (tabela 4).

Tabela 4. Dnevna opterećenost ginekologa u domovima zdravlja centralnih gradskih opština po petogodišnjim intervalima, u Beogradu 2000-2014.

Opština	Vremenski interval		
	2000-2004.	2005-2009.	2010-2014.
Voždovac	29,5	34,6	26,5
Vračar	23,6	22,8	22,4
Zvezdara	31,7	37,3	29,5
Zemun	27,1	42,4	21,7
Novi Beograd	27,8	28,7	20,5
Palilula	22,4	33,0	18,5
Rakovica	32,4	27,9	23,9
Savski venac	28,8	27,9	23,3
Stari grad	31,4	29,5	31,9
Čukarica	33,1	27,4	25,4

Najveća dnevna opterećenost ginekologa u domovima zdravlja opština šireg gradskog područja ostvarena je u prva dva studijska intervala u opštinama Lazarevac (37 i 44), Obrenovac (43,4 i 30,8) i Barajevo (31,6 i 32,4). Statistički značajan pad dnevne opterećenosti registrovan je u opštini Barajevo ($y = -1,284x + 37,04$ i $p=0,009$) i Obrenovac ($y = -2,186x + 49,60$ i $p<0,001$) (tabela 5).

Tabela 5. Dnevna opterećenost ginekologa u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština po petogodišnjim intervalima, u Beogradu 2000-2014.

Opština	Vremenski interval		
	2000-2004.	2005-2009.	2010-2014.
Barajevo	31,6	32,4	16,2
Grocka	18,8	26,5	19,6
Lazarevac	37,0	44,0	23,1
Mladenovac	24,6	28,4	19,0
Obrenovac	43,4	30,8	22,0
Sopot	19,6	23,0	13,0

4.3.2. Ispitivanje slučajnosti prostornih obrazaca u odnosu na obuhvat ginekološkim preventivnim pregledima na primarnom nivou zdravstvene zaštite

Prosečne petogodišnje vrednosti standardnog incidentnog odnosa (SIR) i obuhvata preventivnim ginekološkim pregledima (izraženo u procentima), u centralnim gradskim opštinama prikazane su u tabeli 6.

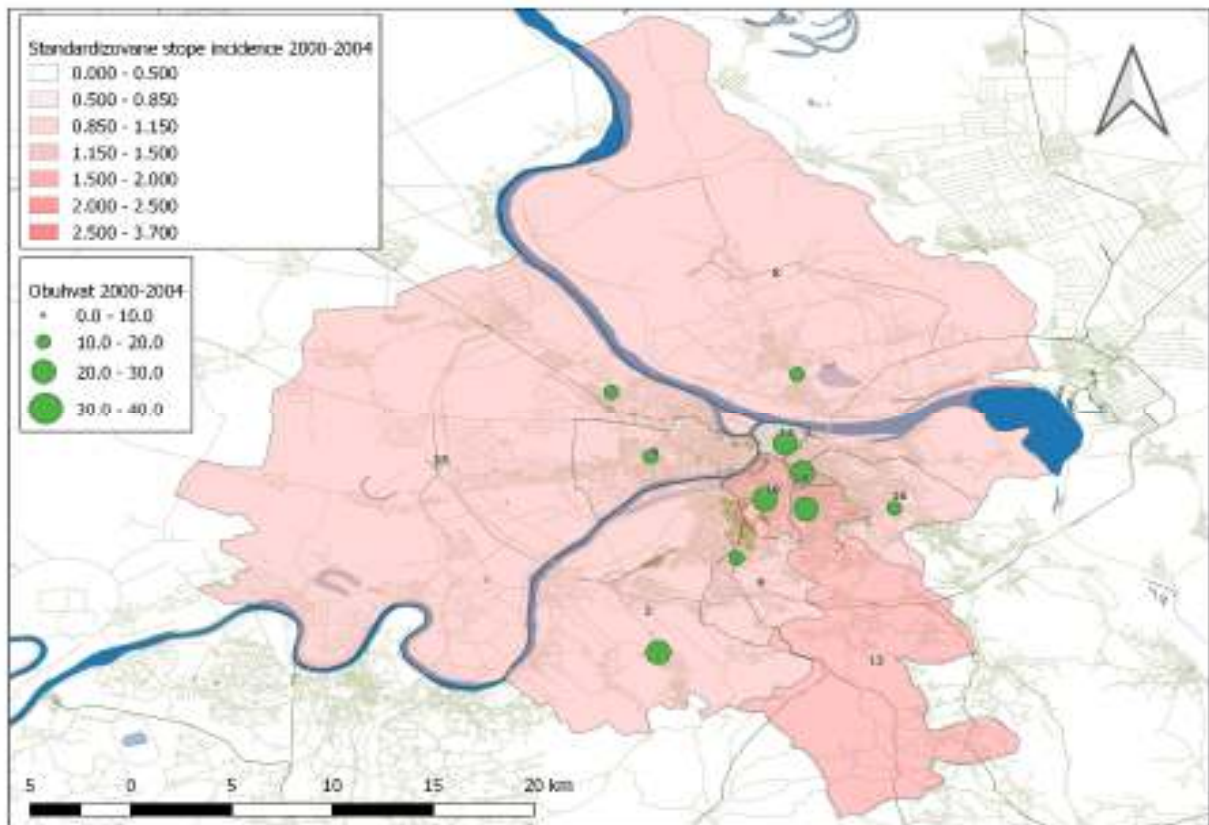
Tabela 6. Obolevanje od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima (%) u domovima zdravlja centralnih gradskih opština Beograda, 2000-2014.

Opština	Period	SIR	Obuhvat preventivnim pregledima (%)
Voždovac	I	1,2	22,3
	II	1,16	15,9
	III	1,08	8,0
Vračar	I	1,46	20,9
	II	1,54	10,4
	III	0,74	4,0
Zvezdara	I	0,96	13,4
	II	1	26,8
	III	0,76	1,3
Zemun	I	0,86	13,7
	II	0,92	16,2
	III	1,3	6,5
Novi Beograd	I	1,14	19,5
	II	0,9	11,2
	III	0,92	5,0
Palilula	I	0,96	19,0
	II	0,92	8,9
	III	1	6,9
Rakovica	I	0,96	13,6
	II	0,9	14,9
	III	0,92	8,11
Savski venac	I	1,24	22,5
	II	2,74	27,9
	III	2,4	6,5
Stari grad	I	0,84	23,1
	II	0,34	24,2
	III	0,3	15,7
Čukarica	I	0,88	20,6
	II	1,02	13,9
	III	0,3	8,0

I-2000-2004; II-2005-2009; III-2010-2014

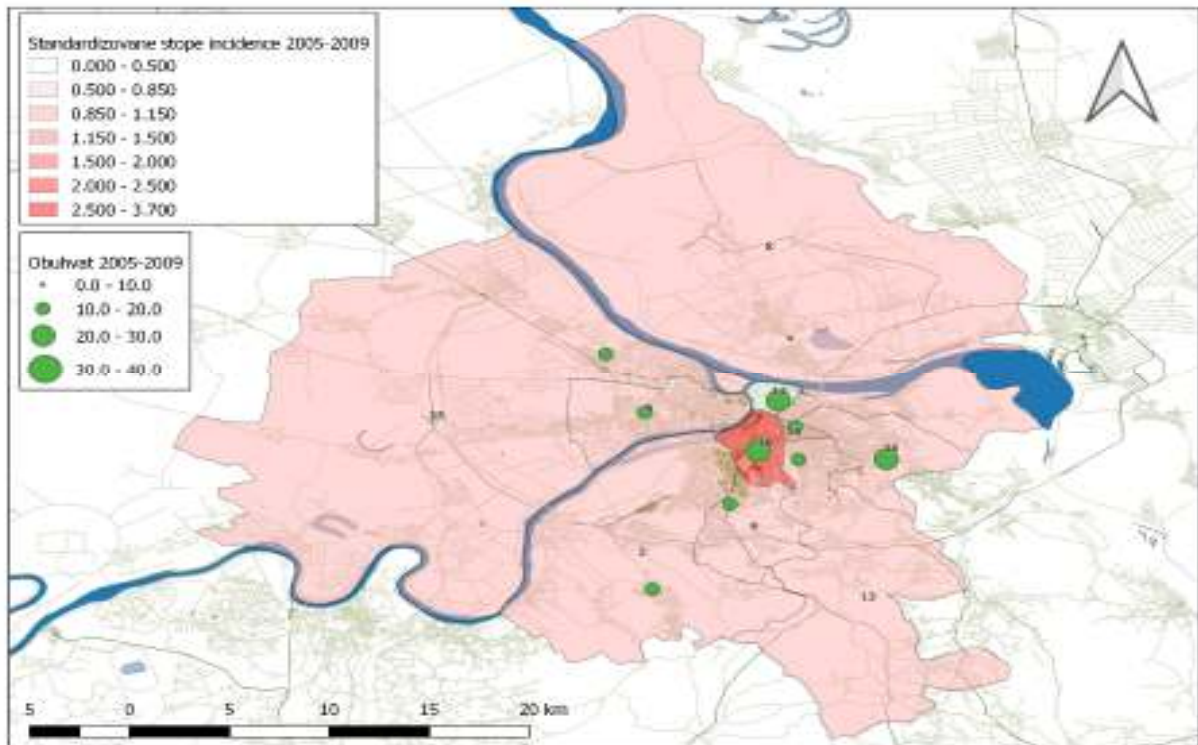
Podaci se odnose na žene starosti 25 godina i više, koje su obavile sistematski pregled u cilju ranog otkrivanja malignih oboljenja, odnosno sistematski pregled koji sadrži Papanikolau test, u ginekološkoj ambulanti doma zdravlja. Uočava se nizak obuhvat preventivnim pregledima u celom studijskom periodu (maksimalno 27,9%), i trend opadanja obuhvata u svim gradskim opštinama. Najniži obuhvat preventivnim pregledima registrovan je u periodu 2010-2014. u opštinama Zvezdara (1,3%), Vračar (4,%) i Novi Beograd (5,0%). Vizuelni prikaz stopa incidencije i obuhvat preventivnim pregledima u centralnim gradskim opštinama dat je u mapama 12-14. Mape omogućavaju izrazito brzo i lako uočavanje opadanja obuhvata ispod 10% u periodu 2010-2014. godine, u čak 9 od 10 opština (mapa 14).

Mapa 12. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima u domovima zdravlja centralnih gradskih opština Beograda, 2000-2004.



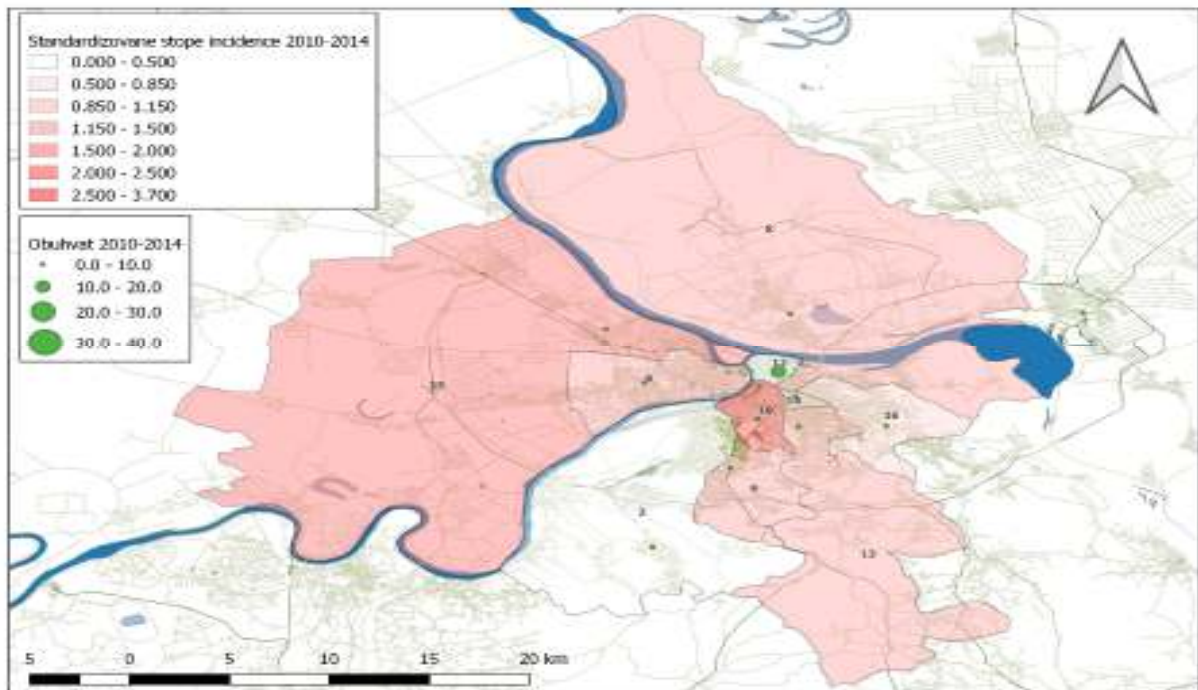
Čukarica-2; Novi Beograd-6; Palilula-8; Rakovica-9; Savski venac-10; Stari grad-12; Voždovac-13; Vračar-14; Zemun-15; Zvezdara-16

Mapa 13. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima u domovima zdravlja centralnih gradskih opština Beograda, 2005-2009.



Čukarica-2; Novi Beograd-6; Palilula-8; Rakovica-9; Savski venac-10; Stari grad-12; Voždovac-13; Vračar-14; Zemun-15; Zvezdara-16

Mapa 14. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima u domovima zdravlja centralnih gradskih opština Beograda, 2010-2014.



Čukarica-2; Novi Beograd-6; Palilula-8; Rakovica-9; Savski venac-10; Stari grad-12; Voždovac-13; Vračar-14; Zemun-15; Zvezdara-16

Prosečne vrednosti standardnog incidentnog odnosa (SIR) i obuhvata preventivnim pregledima (%), za tri definisana petogodišnja studijska intervala, u gradskim opštinama van centralnog jezgra, prikazane su u tabeli 7, a vizuelni prikaz istih podataka u mapama 15-17.

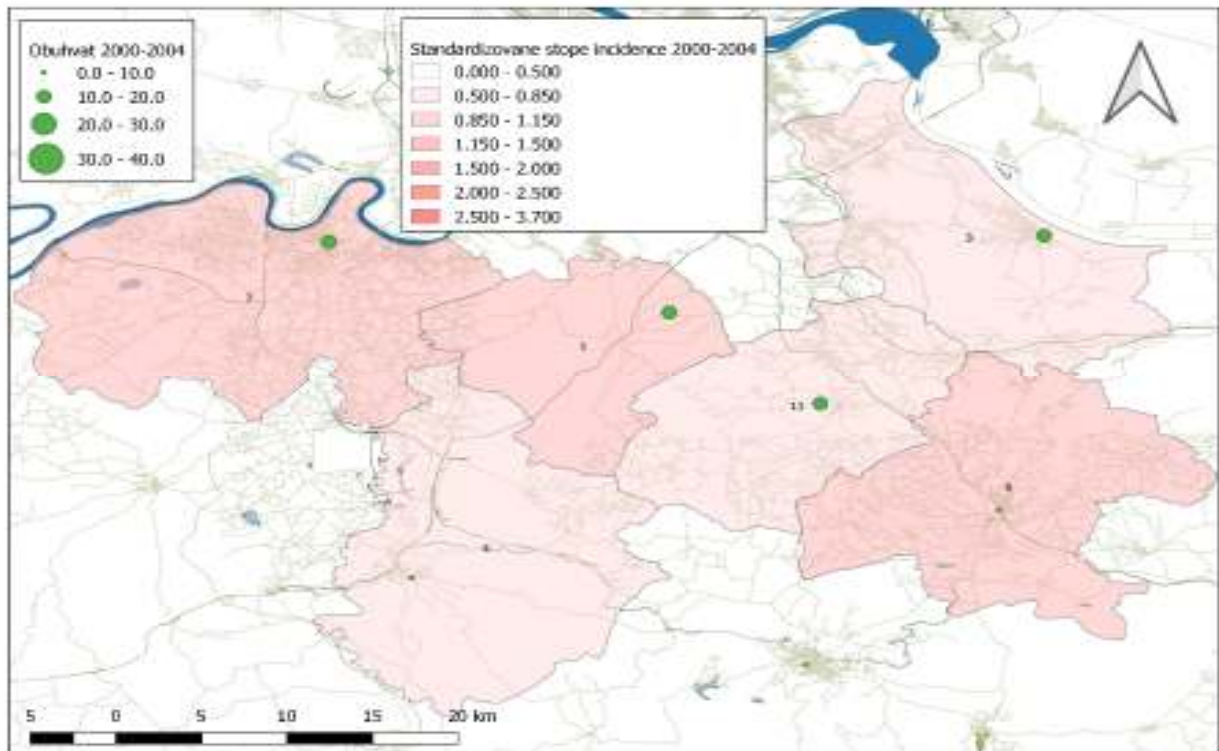
Tabela 7. Obolevanje od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima (%) u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština Beograda, 2000-2014.

Opština	Period	SIR	Obuhvat preventivnim pregledima (%)
Barajevo	I	1,10	14,96
	II	0,76	18,45
	III	0,70	3,01
Grocka	I	0,68	12,87
	II	0,74	17,83
	III	0,94	5,50
Lazarevac	I	0,82	9,16
	II	1,10	14,40
	III	1,04	10,47
Mladenovac	I	0,92	9,27
	II	0,98	13,72
	III	1,14	7,05
Obrenovac	I	0,56	11,85
	II	0,84	7,16
	III	0,74	3,94
Sopot	I	0,84	17,20
	II	1,90	19,41
	III	2,82	4,76

I-2000-2004; II-2005-2009; III-2010-2014

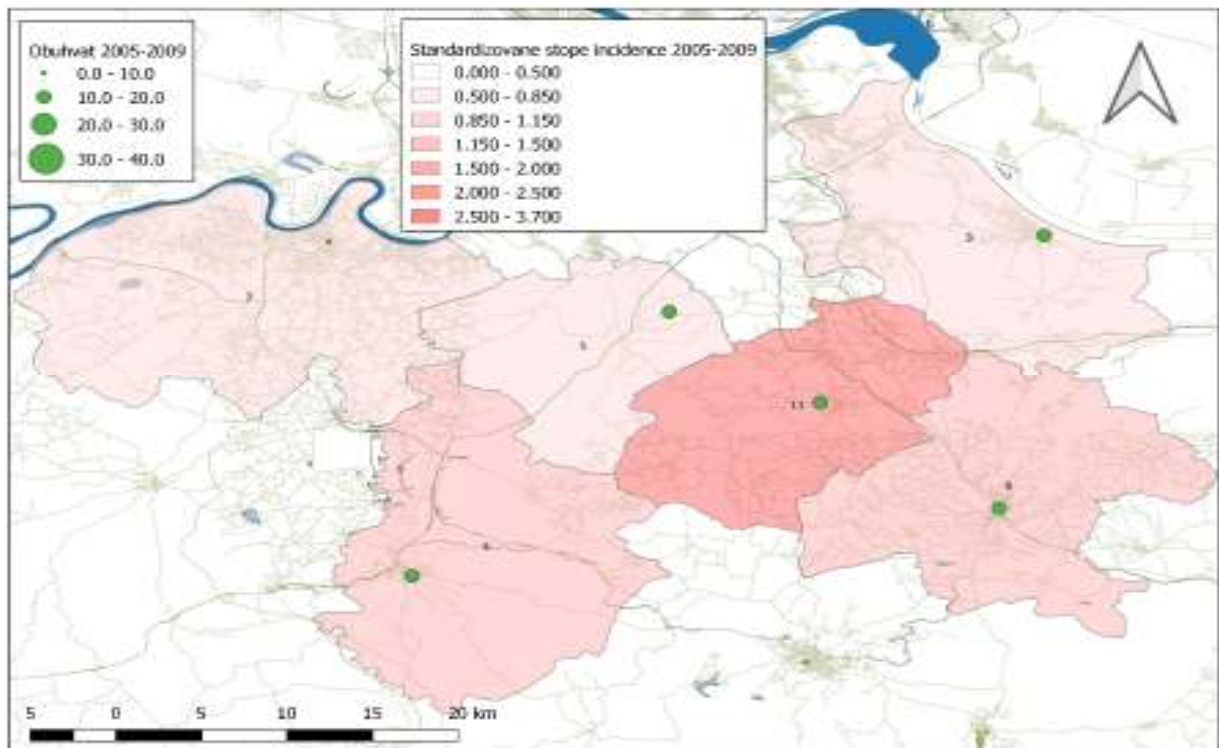
Uočava se da je obuhvat preventivnim pregledima u ovim gradskim opštinama tokom celog studijskog perioda nižih vrednosti u odnosu na centralne gradske opštine. U skoro svim opštinama se u periodu 2005-2009. beleži blagi porast obuhvata preventivnim pregledima (osim opštine Obrenovac), a zatim u 2010-2014. višestruki pad u odnosu na prvi petogodišnji studijski interval. Izuzetak je opština Lazarevac, u kojoj se prosečne vrednosti obuhvata preventivnim pregledima održavaju na približno istom nivou. Lazarevac je jedina opština koja u periodu 2010-2014, nema obuhvat ispod 10% (mapa 17). Najniži obuhvat je registrovan u opštinama Mladenovac, Obrenovac i Sopot.

Mapa 15. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština Beograda, 2000-2004.



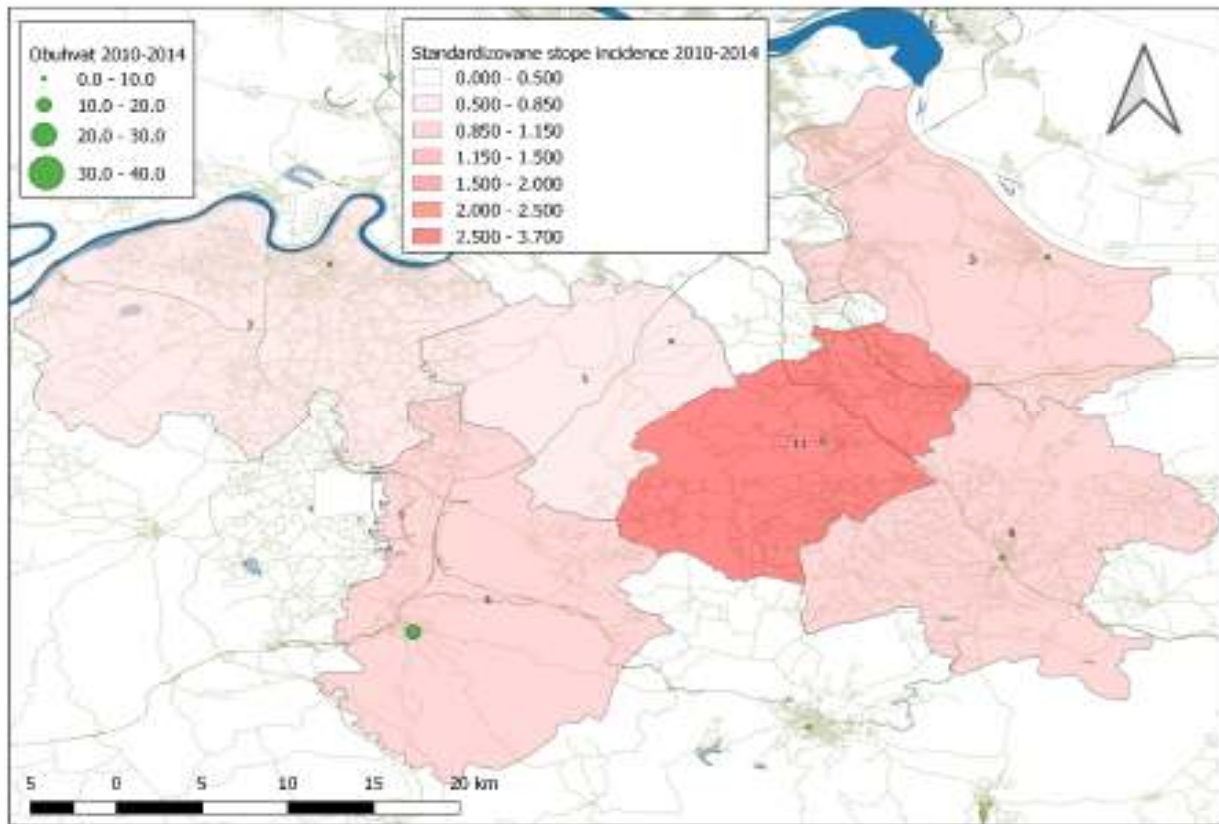
Barajevo-1; Grocka-3; Lazarevac- 4; Mladenovac- 5; Obrenovac-7; Sopot-11

Mapa 16. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština Beograda, 2005-2009.



Barajevo-1; Grocka-3; Lazarevac- 4; Mladenovac- 5; Obrenovac-7; Sopot-11

Mapa 17. Obolevanja od raka grlića materice (SIR) i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima u domovima zdravlja van centralnih gradskih opština Beograda, 2010-2014.



Barajevo-1; Grocka-3; Lazarevac- 4; Mladenovac- 5; Obrenovac-7; Sopot-11

Ispitivanje veze, odnosno da li nezavisne varijable (obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite na primarnom nivou, dnevna opterećenost ginekologa, udaljenost od mesta stanovanja obolelih do doma zdravlja i obuhvat preventivnim pregledima) objašnjavaju deo varijabiliteta SIR- zavisne varijable, zatim koji deo varijabiliteta se može objasniti nezavisnim promenljivim (jačina veze) i predviđanje vrednosti zavisne promenljive urađeno je primenom hijerarhijskog linearnog modela. Napravljena su tri modela, posebno za obolele stanovnice centralnih gradskih opština, zatim opština šireg gradskog područja i sve obolele stanovnice Beograda. Analizom varijanse utvrđena je statistička značajnost samo za dnevnu opterećenost ginekologa i to u modelu za sve stanovnice Beograda sa utvrđenom dijagnozom raka grlića materice u periodu 2000-2014.godine ($F=3,45$ $p=0,04$). Utvrđen je nivo predviđanja od 36,5% ($R=0,365$), sa koeficijentom odlučivanja koji ukazuje da je veza slaba i da se 13,3% varijabiliteta zavisno promenljive može objasniti ovom varijablom (R Squer=0,133).

5. DISKUSIJA

Prema najnovijim procenama svake godine u svetu od malignih bolesti svih lokalizacija oboli skoro 6,7 miliona, a od raka umre 3,5 miliona žena. Rak grlića materice čini oko 8,0% svih novootkrivenih slučajeva i 7,5% svih uzroka umiranja od malignih bolesti u populaciji žena. Geografska distribucija obolevanja i umiranja od RGM nije ujednačena. Najčešće je povezana je sa socioekonomskim faktorima, sprovođenjem skrining programa, načinom života i izloženosti poznatim faktorima rizika (1,2,22). Na evropskom kontinentu, stope incidencije rastu od zapada prema istoku. Najveće vrednosti se registruju u zemljama centralne i istočne Evrope, u kojima su stope obolevanja oko dva puta više u odnosu na zemlje severne i zapadne Evrope. Prema visini stope incidencije Rumunija se nalazi na prvom (28,6/100.000), a Srbija na četvrtom mestu (23,8/100.000) (2). Razlike se uočavaju i na manjim geografskim oblastima. U našoj zemlji, prema podacima Registra za rak centralne Srbije, područje Beograda i istočni regioni koji gravitiraju ka granici sa Rumunijom, godinama su područja sa najvišim stopama incidencije. Rak grlića materice je na trećem mestu po obolevanju, i na četvrtom mestu kao uzrok umiranja žena od malignih tumora u Beogradu (11,12).

Prema rezultatima našeg istraživanja, u periodu 2000-2014.godine, dijagnoza RGM je utvrđena kod 4.802 stanovnice Beograda. Najveći broj novoobolelih je otkriven 2001. (434 slučaja) i 2008. (431 slučaj), dok je najmanje novoobolelih bilo 2012. godine (251 slučaj). Sirove stope incidencije od RGM u studijskom periodu takođe pokazuju nepravilne varijacije, a linija trenda na trend opadanja vrednosti ovog pokazatelja. Uočena promena trenda nije statistički značajna ($y = -0.325x + 689.8$ i $p=0,434$). Blago opadanje stope obolevanja se delom može objasniti uticajem oportunog skrininga koji još uvek postoji paralelno sa delimično funkcionalnim organizovanim masovnim skriningom i većom medijskom kampanjom, promovisanjem preventivnih pregleda i aktivnostima na boljoj informisanosti žena o njihovom značaju. Čest nedostatak dugogodišnjeg sprovođenja oportunog skrininga je redovan odlazak na preglede manjeg broja istih žena, a u riziku ostaju i dalje žene koje se ne pregledaju ili su retko pregledane i koje treba motivisati da promene navike (169). Nešto niže vrednosti stope obolevanja od RGM se beleže u poslednjih nekoliko godina i na nivou Srbije, ali su još uvek visoke i ukazuju na neophodnost intenziviranja preventivnih programa (14,15). Slične podatke o visokim stopama incidencije od RGM u ovom delu Evrope imaju samo zemlje koje, kao i naša, još uvek nemaju organizovani skrining sa visokim obuhvatom ciljane populacije. U rezultatima analize koje su obavili Vaccarella i sar. opisan je uticaj

skrininga na trendove obolevanja od RGM, prevashodno kao uticaj na razlike u periodu otkrivanja bolesti i velike razlike vrednosti stope incidencije između zemalja. Tako se beleže značajno niže stope obolevanja u Finskoj, Danskoj i Norveškoj u odnosu na izrazito visoke stope u Litvaniji i Bugarskoj. Opisane su umerenije, ali ipak uočene, promene u trendovima obolevanja u zemljama koje su kasnije krenule sa programom skrininga ili postigle izvesna poboljšanja u sprovođenju ovih programa (20). Primer je Poljska, gde se prvi rezultati tumače sa oprezom u odnosu na porast obuhvata skriningom sa 21% u 2007.(uveden organizovani skrining), na 35% u 2012. zahvaljujući kombinovanju organizovanog i oportunog skrininga podržanog od strane Nacionalnog fonda zdravstvenog osiguranja (170).

U strukturi obolelih su najzastupljenije stanovnice tri gradske opštine, Novog Beograda, Voždovca i Zemuna, koje pripadaju grupi najvećih opština u Beogradu. Stanovnice ovih opština čini skoro trećinu ukupne ženske populacije Beograda i učestvuju u ukupnom obolevanju sa 13,35%, zatim 11,12% i 10,62%.

Podaci o uzrastu u vreme postavljanja dijagnoze bili su dostupni za sve pripadnice studijske grupe. Uzrasno specifične stope incidencije za posmatrani period u svim opštinama u Beogradu su rasle sa uzrastom ($y=06,28+0,81$). Izrazit porast stopa obolevanja se uočava posle 30 godine života, a najvišu vrednost su dostigle u uzrastu 50-54 godine života (70,9/100.000), da bi posle toga lagano opadale do 53,1/100.000 kod osoba starijih od 70 godina života. Dobijeni podaci ukazuju i na blago pomeranje prema mlađim uzrasnim grupama. Već 2004. godine stope incidencije su bile veoma visoke za sve starosne grupe iznad 45 godina. U najvećem broju godina vrh krivulje se beleži kod mlađih od 55 godina. Naši podaci su u skladu sa podacima Plummer i sar. koji su pratili povezanost rizika za razvoj RGM i vremena nakon započinjanja seksualnog života. Rezultati ove studije su pokazali da su uzrasno specifične stope incidencije od RGM materice kod žena u neskriniranim populacijama prilično konstantne iznad 45 godina starosti, što je slično drugim karcinomima sa snažnim inicijalnim uticajem karcinogena (u ranoj fazi) i dužim trajanjem karcinogeneze (višefazni model) (38). Naši nacionalni podaci takođe ukazuju na slična pomeranja u starosnoj strukturi obolelih žena u Srbiji. Godinama unazad najveći udeo u strukturi obolevanja od RGM čine žene starosti 40-49 godina. Rezultati studije sprovedene za period 2000-2011., pokazuju pad trendova uzrasno-specifičnih stopa incidencije od RGM u Srbiji u svim dobnim grupama, izuzev za uzrasne grupe 20–29 i 40–49 godina (171). Porast rizika za RGM i izvestan porast stope obolevanja među ženama mlađe životne dobi, uočen je i u nekim zemaljama Evrope sa višedecenijski niskim stopama obolevanja. Ovakva pomeranja se u oba

slučaja dovode u vezu sa promenama stilova života i promenama u seksualnom ponašanju. Mlađe generacije žena (rođene posle 1940. i 1950.) u odnosu na starije, ranije počinju seksualne aktivnosti, imaju veći broj partnera i veći rizik od HPV infekcije (20, 24). U sklopu promena navika i stilova života, u nastanku RGM značajan uticaj ima još jedan poznati faktor rizika. To je duvan. Metaboliti nikotina utiču na sposobnost ćelija epitela cerviksa da se spontano oslobode virusa. Dolazi do slabljenja lokalne imunološke odbrane, odnosno razvoja lokalane imunosupresije, što utiče na održavanja infekcije. Za ovaj faktor rizika je utvrđena dozna zavisnost (104,106,172-174). Prema rezultatima istraživanja zdravlja stanovništva Srbije iz 2013. godine, procenat pušača u našoj zemlji je porastao, naročito među pripadnicama ženskog pola. U odnosu na 2006.godinu i podatke prethodnog istraživanja, beleži se 3,5% više žena pušača (175).

Podaci o tačnoj adresi stanovanja nedostajali su za ukupno 703 obolele osobe, odnosno 14,6% ispitanica u našem istraživanju. Procenat obolelih sa nedostajućom adresom je prihvatljiv, u smislu potpunosti podataka registra za rak. Ovakav zadovoljavajući rezultat je ostvaren prikupljanjem podataka ne samo na osnovu prijave bolesti, već i iz drugih relevantnih zvaničnih izvora (zdravstvenih ustanova u kojima se dijagnostikuju, leče i rehabilituju lica obolela od raka, fondova zdravstvenog osiguranja, službe/institute za sudsku medicinu). Od 1998. godine Registar za rak centralne Srbije je primljen u Internacionalnu (IACR) i Evropsku asocijaciju registara za rak (ENCR), što je doprinelo afirmaciji naša zemlje i mogućnost uključivanja podataka u radovima međunarodnog ranga (11,12,35). Podaci o adresi stanovanja u vreme kada je postavljena dijagnoza obolevanja, koriste kao vrlo informativan podatak. Poslednje tri decenije raste i razvija se istraživanje značaja prostorne distribucije obolelih u nekoliko pravaca. Ovi podaci ukazuju na moguću izloženost faktorima rizika, razlike u organizaciji i dostupnosti zdravstvene službe i oslikavaju uspešnost preventivnih programa. Iz svih navedenih razloga, ispitivanje prostorne distribucije obolevanja se koristi za procene i planiranje aktivnosti programa prevencije i suzbijanja malignih bolesti uopšte, pa i RGM (166). Udruženje centralnih registara za rak Severne Amerike, koje se bavi razvojem jedinstvenih standarda podataka registara za rak, objavljuje podatke iz centralnih registara, promoviše upotrebu podataka o nadzoru nad rakom, kao i epidemiološka istraživanja i sisteme za suzbijanje bolesti, je pre petnaest godina prihvatilo inicijativu za implementaciju tehnika GIS-a u aktivnosti registra za rak. Američki Nacionalni institut za rak, u okviru Uprave za epidemiologiju i genetiku raka, koristi GIS za vizualizaciju

nacionalnih podataka, uz mogućnost kreiranja mapa statističkih podataka, demografskih podataka i faktora rizika koji se koriste u istraživanjima (176,177).

Podaci o ekonomskoj aktivnosti bili su dostupni za 62,9% stanovnica Beograda. sa utvrđenom dijagnozom RGM u periodu 2000-2014.godina. Najveći broj obolelih žena pripada kategoriji ekonomski neaktivnih osoba, među kojima su najzastupljenije penzionerke (27,5%) i domaćice (12,3%). Ekonomski aktivne čine 23,0% svih obolelih, od kojih su 21,9% zaposlene i svega 1,1% nezaposlene osobe. Dostupnost ovih podataka daje mogućnost prepoznavanja uticaja elementa socio-ekonomskog faktora na razlike između obolelih i zdravih žena. Rezultati istraživanja u našoj zemlji takođe oslikavaju uticaj imovinskog statusa na obavljanje preventivnih pregleda i mogućnost blagovremenog otkrivanja premalignih promena. U periodu 2011-2013. PAPA test uradilo je 75,9% žena iz viših imovinskih slojeva i 74,0% visokoobrazovanih žena (175). Kompleksno istraživanje determinanti preventivnog ponašanja u populaciji žena Beograda ukazalo je da lošiji ekonomski status može da predstavlja barijeru u obavljanju skrining testa, čak iako je besplatno dostupan (178). Brojne studije stranih autora koje su istraživale pokazatelje socio-ekonomskog statusa među kojima su zaposlenost, obrazovanje, životni standard, osiguranje i visina prihoda, ukazale su na njihov uticaj ne samo na obavljanje preventivnih pregleda, već i obolevanje, verovatnoću utvrđivanja dijagnoze u kasnoj fazi bolesti i umiranje od RGM (21,37,53,54,179,180). Cheng i sar. su opisali prostorne varijacije povezanosti komponenti socio-ekonomskog statusa sa obolevanjem od RGM u Engleskoj. Smatraju da one mogu da održavaju lične navike, nivo obrazovanja unutar iste socijalne klase ili razlike u obavljanju skrining testova na posmatranom području (181).

Podaci našeg istraživanja ukazuju na različit trend obolevanja stanovnica opština užeg i šireg gradskog jezgra, iako bez statističke značajnosti. Trend opadanja stope incidencije od RGM registrovan je u opštinama užeg gradskog jezgra, a rastući trend za ostale gradske opštine za isti studijski period (opštine užeg gradskog područja $p=0,209$ i šireg gradskog područja $p=0,056$). Od 2006. godine do kraja posmatranog perioda, stope incidencije se gotovo izjednačavaju. Izdvojile su se tri opštine među kojima Sopot, sa statistički značajnim porastom stope incidencije od RGM u periodu 2000-2014. (sa trendom $y=6.924x + 12.37$ i $p=0,002$), Stari grad i Čukarica sa statistički značajnim padom trenda stope incidencije ($y=-2.588x + 39.79$ i $p=0,015$ za Stari grad i $y=-2.247x + 45.87$ i $p=0,016$ za Čukaricu).

U daljoj analizi podataka urađena je indirektna standardizacija stope incidencije (SIR) za svaku opštinu Beograda za period 2000-2014., sa populacijom Beograda kao standardnom

i poređenje vrednosti za opštine užeg i šireg gradskog jezgra u celokupnm periodu istraživanja (182). Izrazito upadljive promene vrednosti u poređenju sa čitavim Beogradom u pojedinim godinama istraživanja su uočene za opštine Barajevo, Vračar, Zemun, Lazarevac i Mladenovac. Sa značajno višim vrednostima SIR-a se izdvajaju Savski venac, Sopot i Voždovac, a Stari grad sa najnižim zabeleženim vrednostima. Vrlo je verovatno da na području centralne opštine kao što je Stari grad, živi stanovništvo višeg obrazovnog i ekonomskog nivoa, sa višim nivoom znanja o značaju prevencije svih malignih tumora, pa i RGM. Viši ekonomski standard, verovatno, omogućava i lakše odlaženje na preglede u privatnu praksu. Sve navedeno moglo bi da bude deo objašnjenja značajno manjeg obolevanja žena u ovoj opštini, u kojoj stanuje uglavnom starije stanovništvo, te bi moglo da se očekuje da je tu više obolelih. S druge strane, slične mogućnosti pristupa brojnim privatnim i državnim ginekološkim ordinacijama na maloj površini kao što je opština Savski venac, bi mogle da se dovedu u vezu sa većom verovatnoćom obavljanja pregleda i učestalijim otkrivanjem RGM i višim vrednostima SIR-a u poređenju sa čitavim Beogradom. Kako za ove dve opštine, tako i za Voždovac i Sopot, tumačenje kretanja stope obolevanja i SIR-a zahteva detaljnije istraživanje.

Indirektna standardizacija stopa incidencije od RGM omogućila je uočavanje razlika u obolevanju među stanovnicama opština užeg, pretežno urbanizovanog, gradskog područja i ostalih opština. Do 2006. godine opštine koje ne pripadaju užem gradskom jezgru su imale stope incidencije niže u odnosu na stopu incidencije grada Beograda, dok su centralne gradske opštine tokom čitavog studijskog perioda održavale gotovo identične stope kao na nivou čitavog grada. Podaci iz literature ukazuju na razlike u obolevanju od RGM između stanovnica urbanih i ruralnih delova grada. Tumačenje i procena značaja opisanih razlika se dovodi u vezu sa karakteristikama stanovništva, među kojima su najznačajnije nivo obrazovanja, informisanost o značaju preventivnih pregleda, navike o očuvanju zdravlja, kao i ekonomska samostalnost. Slično našim rezultatima i podaci stranih istraživača ukazuju da su žene koje žive u ruralnim ili pretežno ruralnim područjima u povećanom riziku od RGM u odnosu na one koje žive u urbanim područjima. Taj rizik se odnosi na neobavljanje preventivnih pregleda, ali ne zbog mesta stanovanja, već nižeg nivoa obrazovanja i lošijeg socio-ekonomskog statusa (17-19). Prema podacima istraživanja zdravlja u našoj zemlji u periodu 2011-2013. PAPA test je uradilo 75,9% žena najimućnijeg sloja, 74% visokoobrazovanih, 72,5% stanovnica Beograda i 62,3% iz urbanih naselja (175). Studija o socioekonomskim karakteristikama žena u Poljskoj koje su odbile da učestvuju u skriningu,

takođe je ukazala i na razliku između stanovnica urbanih i ruralnih područja. Razlika je gotovo dvostruka. Oko 8% žena gradskog područja i 15,2 % iz ruralnih područja se nisu odazvale pregledu nakon dobijanja pozivnog pisma. Žene koje žive na selu, sa nižim nivoom obrazovanja čine grupu koja pretežno ne učestvuje u skriningu. Autori ove studije smatraju da se aktivnost pozivanja žena na PAPA test pomoću lično upućenih poziva nije pokazala kao dovoljno efikasan metod povećanja učesća u skriningu u njihovoj sredini. Predlažu usmeravanje na informativne kampanje i podizanje nivoa znanja populacije u seoskim područjima i sa manjim nivoom obrazovanja, kako bi se žene ove populacije odazivale na dobijene pozive. Istovremeno se zalažu za povećavanje pristupačnosti zdravstvenim uslugama i ginekologu uz porast broja učesnika u medicinskoj praksi (183). I u susednoj Bugarskoj, koja se prema stopi obolevanja nalazi na trećem mestu u Evropi, registrovane su razlike u obolevanju među stanovnicama različitih regiona zemlje, kao i urbanih i ruralnih područja. Analiza podataka za period 1993-2013. pokazala je veće opterećenje u severnom u odnosu na južni region i tendenciju da se među ženama ruralnih područja bolest dijagnostikuje u kasnijim stadijumima i starijoj životnoj dobi, u odnosu na one iz urbanih područja. Geografska distribucija je pod uticajem sastava stanovništva različite nacionalne i verske pripadnosti, a većina obolelih su stanovnice urbanih područja (75,8%). Razlike u obolevanju se tumače lakšim pristupom i boljom dostupnosti programima skrininga, kao i većoj svesti o značaju preventivnih pregleda žene u urbanim u odnosu na žene iz ruralnih područja. Nacionalni populacioni skrining program u Bugarskoj je bio uspostavljen 1970. ali je tokom osamdesetih godina došlo do prekida u sprovođenju, i sada se sprovodi kao oportuni skrining (184).

Za potrebe potpunijeg sagledavanja prostorne distribucije obolevanja od RGM u Beogradu u periodu 2000-2014. godine, kreirane su mape slučajeva obolevanja i distribucije ginekoloških ordinacija domova zdravlja. Mape su generisane primenom procesa georeferenciranja dostupnih podataka adrese stanovanja obolelih u vreme postavljane dijagnoze (85,4%) iz registra za rak i adresa ginekoloških ordinacija domova zdravlja. Primenili smo, u svetu sve češći pristup, geografskog povezivanja podataka registara za rak sa podacima o lokacijama zdravstvenih ustanova, demografskih karakteristika stanovništva i drugih baza od značaja na određenom području (165-167,182).

Uočeni su približno slični prostorni obrasci za celi studijski period. Najveća gustina novoobolelih registrovana je u centralnim delovima svih opština i odgovara gustini najveće naseljenosti i gustini mreže saobraćajnica u naseljenim delovima opština. Oko 70% ispitanica

stanovale je na minimalnoj udaljenosti od 1,67 km od ginekološke službe domova zdravlja, što bi zahtevalo najviše 20 minuta hoda. Primenom tehnike formiranja bafera, zapaženo je da je 81,4% ispitanica živelo unutar bafera prečnika 3,5 km od ginekološke službe domova zdravlja. Naši podaci ukazuju na dobro postavljenu mrežu ustanova zdravstvene zaštite žena na primarnom nivou u Beogradu. U centralnim gradskim opštinama udeo registrovanih slučajeva unutar bafera je veći i iznosi 94,1%, dok u ostalim gradskim opštinama oko 67%. Slične podatke u istraživanju prostorne distribucije obolelih opisuju i drugi autori u svojim radovima. Samat i sar. su ovakav nalaz prostorne distribucije obolelih protumačili kao najverovatniji uticaj veće gustine naseljenosti u tim delovima grada, ali koncentracije zdravstvenih ustanova u kojima mogu obaviti pregledi (185). Uticaj udaljenosti od zdravstvene ustanove u kojoj se mogu obaviti preventivni pregledi uglavnom je povezana sa većom udaljenosti, komplikovanim ili dužim potrebnim vremenom putovanja. Veliko istraživanje povezanosti vremena potrebnog za putovanje do zdravstvene ustanove radi obavljanja skrining testa, sprovedeno je u toku 2004. i 2006. godine, u 39 velegradskih područja SAD (337 okruga sa populacijom od $\geq 1,5$ miliona). Obuhvaćeno je 80.959 žena starosti 18 i više godina. Prosečni potrebno vreme putovanja od najmanje 30 minuta nije bilo statistički značajno povezano sa obavljanjem PAPA testa u poslednje tri godine. Dužina putovanja ipak može imati ulogu, ukoliko je povezana sa nekim od socio-ekonomskih faktora (186). Stentzel i sar. su ispitivali dostupnost ginekologa i lekara opšte prakse u ruralnim naseljima Zapadne Pomeranije, sa nižom gustinom naseljenosti i verovatno slabije organizovanim javnim prevozom. Dostupnost je merena i u odnosu na vreme potrebno korišćenjem automobila. Nije nađena statistička značajnost i niska vrednost korišćenja ginekološke zdravstvene zaštite nije se moglo objasniti vremenom potrebnim za dolazak na pregled (187). U istraživanjima pristupačnosti zdravstvene zaštite i varijacija kasnog stadijuma maligne bolesti, takođe je ukazano na značaj geografske pristupačnosti. Veća udaljenost i duže vreme potrebno za dolazak na pregled, sa često pridruženim faktorima socio-ekonomskog statusa, posledično mogu da doprinesu razvoju kasnog stadijuma bolesti (55-57).

Sledeći korak u sagledavanju prostorne distribucije obolevanja od RGM je ispitivanje slučajnosti uočenih obrazaca i njihove promene tokom vremena istraživanja. U Priručniku za korišćenje GIS-a Udruženja centralnih registara za rak Severne Amerike, navode se osnovna pravila tumačenja podataka prikazanih na mapi, koja su neophodna za procenu slučajnosti dobijene prostorne distribucije. Prvo treba postaviti hipotezu, odnosno uzeti u obzir koliko

slučajeva se očekivalo da će se naći na mapi, a zatim znati kakva je prostorna raspodela demografskih pokazatelja na tom području, kako bi moglo da se proceni da li je određeni obrazac bolesti nastao slučajno (kao obrazac koji bi mogao da proizađe iz demografskih karakteristika populacije) ili ne. Kritični deo procesa interpretacije mape je mogućnost upoređivanja posmatranih vrednosti sa skupom očekivanih vrednosti (150). Obzirom da mape kreirane podacima o obolevanju od malignih bolesti, pogotovu ako prikazuju povišene stope obolevanja ili ukazuju na značajne podatke o prisustvu faktora rizika, uvek izazivaju veliku pažnju stručne javnosti i povlače za sobom donošenje odluka i pokretanje intervencija, neophodno je da budu što tačnije. Iz tih razloga se uvek koriste dva ili više testova, čime se povećava statistička snaga dobijenih rezultata. Danas su dostupni brojni testovi za ispitivanje prostorne slučajnosti, među kojima testovi za procenu globalnog grupisanja i testovi za detekciju klastera (150,168). U našem istraživanju primenjen su testovi obe grupe prostorne analize.

Prostorni statistički test detekcije klastera obavljen je primenom diskretnog Poissonovog modela (SaTScan softver v9.6), sa zadatom detekcijom klastera sa visokom stopom. Detektovan je jedan statistički značajan klaster ($p=0,015$), sa 6 lokacija na opštinama Savski venac, Voždovac, Vračar, Rakovica, Palilula i Čukarica. Sofverskim programom testirana je značajnost uočenih obrazaca distribucije i utvrđeno je da postoji razlika u verovatnoći, odnosno povećan rizik od obolevanja na navedenim lokacijama koje čine klaster. Skoro u svim opštinama koje su ušle u sastav klastera u toku studijskog perioda, registrovani su povremeni porasti SIR-a, ali ne iste značajnosti i vremenskog perioda. Detekciju klastera primenom istog statističkog modela i softvera sproveli su i drugi istraživači zainteresovani za ispitivanje grupisanja obolelih od raka kolorektuma, malignih tumora u dečijem uzrastu i malignih bolesti drugih lokalizacija (188-190). Sheraman i sar. su obavili pronalaženje područja gde treba intenzivirati preventivni program kolorektalnog skrininga. Opredelili su se za SaTscan softver, za koji u radu navode da je jedan od najboljih, sa velikom statističkom snagom, niskim nivoom senzitivnosti i u poređenju sa sličnim programima, sa manje lažno pozitivnih rezultata (188). Isti softver koristi i američki Nacionani institut za rak (176). Međutim, u komparativnim studijama većeg broja različitih testova, navode se ograničenja SaTScan programa i pogodnija primena drugih testova. Aktuelni stav je da nijedan test ne otkriva sve klastere, da značajnost testa zavisi od veličine populacije, nivoa rizika i gustine populacije, i da je kombinovanje modula prikladno za detekciju na području od značaja (168,191,192).

Retrospektivnom prostorno-vremenskom analizom (SaTScan softver v 9.6) dobijeni su podaci o pet registrovanih grupisanja, od kojih su dva statistički značajna. Prvi, sa dve lokacije: na opštinama Mladenovac i Sopot, u 2010. godini ($p=0,0025$) i drugi sa četiri lokacije: Rakovica, Savski venac, Voždovac i Vračar, u 2001. godini ($p=0,025$). Analiza podataka SIR-a podržava verovatnoću ovog nalaza, posmatrano po lokacijama i vremenu detektovanja grupisanja. Goll i sar. su takođe istraživali prostornu distribuciju primenom GIS-a, s namerom da jednostavno i brzo identifikuju područja na kojima treba preventivno intervenirati. Kao i mi, opredelili su se za istraživanje prostorne distribucije detekcijom klastera i promene obrazaca u vremenskom periodu (182,193). Primenjena analiza ukazala je na značajne razlike prostorne distribucije malignih bolesti u posmatranim godinama i dala usmerenje za implementaciju preventivnih aktivnosti na ispitivanom području. Dobijeni rezultati su istovremeno otvorili nova pitanja i razmišljanja u pravcu sprovođenja epidemioloških istraživanja o faktorima rizika koji su uticali na dobijenu sliku i promenu obrazaca tokom vremena.

Prisustvo tendencije globalog grupisanja na području Beograda ispitivano je testom prostorne autokorelacije i određivanjem globalnog prostornog indeksa autokorelacije – Moranovog indeksa (Global Indicator of Spatial Association). Testiranje je obavljeno u tri jednaka, petogodišnja intervala, u cilju postizanja preciznije slike promena prostorne distribucije, odnosno tendencije grupisanja obolevanja u vremenu. Naši rezultati su pokazali da je samo u prvom petogodišnjem periodu 2000-2004.godine postojala tendencija da se ispitivani SIR raka grlića materice sličnih vrednosti grupišu u prostoru. Za ovaj interval je utvrđena pozitivna autokorelacija, na granici statističke značajnosti (Moranov indeks = 0,190, SD = 0,005, $p = 0,06$). U druga dva intervala, Moranov indeks je imao negativnu vrednost bez statističke značajnosti.

Primenom Lokalnog Moranovog indeksa dobijeni su rezultati o lokalnoj prostornoj povezanosti. Dobijeni rezultati ukazuju na prisustvo dve lokalne „vruće tačke“ (grupisanje visokih vrednosti), na teritoriji opštine Voždovac i Savski venac (high- high: grupisanje visokih vrednosti SIR). Takođe je utvrđeno prisustvo dva „izdvojena prostora“ (spatial outlier) koja su okružena vrednostima SIR suprotne veličine. Jedan je na opštini Barajevo (high-low), koja je u periodu 2000-2004. imala SIR visokih vrednosti, drugi je na teritoriji opštine Stari grad (low-high). Za sve četiri lokacije utvrđena je statistička značajnost (Voždovac, Stari grad, Barajevo $p=0,05$; Savski venac $p=0,01$).

Analiza dobijenih podataka ukazuje na nekoliko važnih zapažanja. Primenom različitih statističkih analiza i metoda koje su korišćene u analizi podataka za petnaestogodišnji studijski period, izdvojilo se šest beogradskih opština, među kojima četiri sa statistički značajnim razlikama za vrednosti SIR-a (Savski venac, Voždovac, Sopot i Stari grad) i dve sa upadljivim promenama vrednosti u poređenju sa čitavim Beogradom u pojedinim godinama studijskog perioda (Barajevo i Vračar). Četiri od 6 navedenih opština se nalaze u klasterima koji su otkriveni primenom jednog ili oba testa detekcije klastera (Savski venac, Voždovac, Sopot i Vračar). Među ovim opštinama su i dve opštine za koje je primenom Lokalnog Moranovog indeksa ukazano na prisustvo visokog rizika (Savski venac i Voždovac) i dva „izdvojena prostora“ koja su okružena vrednostima SIR suprotne veličine (Barajevo i Stari grad). Identifikacija opština koje se ponavljaju kao područja sa povećanim rizikom, odnosno visokim vrednostima SIR-a, primenom različitih metoda testiranja prostorne analize, ukazuju na područja na kojima je potrebno raditi na poboljšanju programa prevencije. Slične rezultate i njihovo tumačenje prikazali su i drugi autori koji su koristili identičan metod (detekcija klastera, globalna prostorna autokorelacija i Lokalni Moranov indeks) u istraživanjima podataka prostorne distribucije obolevanja (194-197). Prisustvo „vrućih tačaka“ i klastera otkrivenih testovima za detekciju, uvek se tumače zajedno i uglavnom se ista područja ne poklope u potpunosti (168,184,194-197). Zavisno od varijabli za koje su se istraživači opredelili i koje su uključene u dizajn studije, dobijeni rezultati određuju prirodu aktivnosti koje treba preduzeti kao i pravac daljih detaljnijih istraživanja. Prostorna analiza obolevanja od raka dojke u gradu Šenđen u Kini za period 2007-2012., uklapanjem svih dobijenih rezultata omogućila je uočavanje distribucije koja nije slučajna i procenu područja sa visokim rizikom za koje treba alocirati resurse. Rezultati analize podataka registra za rak su ukazali na više stope incidencije u urbanim u odnosu na ruralna područja grada, rastući trend obolevanja sa izrazitim porastom u prvoj polovini studijskog perioda, uočavanje prostorne lokacije klastera, „vrućih“ i „hladnih“ tačaka. Obzirom da nisu ispitivani faktori koji bi imali uticaja na ovakvu prostornu distribuciju obolevanja (faktori rizika, promene u obuhvatu preventivnim pregledima, dostupnost zdravstvenih usluga, kvalitet prijavljivanja i drugo), neophodan je oprez pri njihovom tumačenju, kao i dalja istraživanja u cilju uzročnog pojašnjenja dobijenih rezultata (194). Mather i sar. su se takođe opredelili za pristup primene više testova kako bi analizirali podatke registra za rak i procenili prostorne obrasce obolevanja od raka prostate i uticaj uvođenja skrining testa (testovi za detekciju klastera, globalne prostorne autokorelacije i lokalni Moranov indeks) (197).

U okviru ispitivanja slučajnosti prostornih obrazaca analiziran je uticaj obezbeđenost i dostupnost ginekološke zdravstvene zaštite, kao i obuhvat preventivnim ginekološkim pregledima na primarnom nivou. Naši rezultati su pokazali da je obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite skoro stalno bila na nivou standarda za ustanove primarnog nivoa (6500 žena po jednom ginekologu). Uočena su manja odstupanja u opštinama u kojima su tokom studijskog perioda povremeno registrovani skokovi sirovih stopa incidencije, ali koje nisu karakterisale visoke vrednosti SIR-a u odnosu na čitav Beograd (Zemun, Zvezdara, Novi Beograd i Čukarica). Istovremeno najveće odstupanje od prosečne vrednosti SIR-a u odnosu na Beograd registrovano je tokom čitavog studijskog perioda u opštini Savski venac, pri čemu obezbeđenost ginekologa nije odstupala od predviđenog standarda. Detaljno ispitivanje mogućih razloga "odlaganja" dijagnoze i uslova obezbeđenosti ginekološke zdravstvene zaštite sprovedla je grupa autora iz Brazila. Nađeno je da i pored dovoljnih kapaciteta zdravstvenih ustanova koje bi mogle da obezbede celovitost pružanja usluga, postoji otežan pristup ovim uslugama. Najčešći razlozi se odnose na ograničenja u pružanju usluga na različitim nivoima zdravstvene zaštite, ali i na teškoće u zakazivanju pregleda, dugo vreme čekanja na zakazani pregled, administrativne barijere i nefleksibilnost u vezi zakazivanja pregleda. U kvalitativnoj studiji obavljenoj među ženama u dve gradske sredine u Srbiji, kao barijere u sprovođenju skrininga za RGM navode se donekle slični razlozi, među kojima neadekvatno pružanje zdravstvenih usluga ili dugo čekanje na obavljanje skrining testa. Svi navedeni razlozi negativno utiču na stav žena da obave pregled, bilo kroz odlaganje pregleda ili zanemarivanje ove brige o zdravlju (198, 199).

Multicentrična studija o ranoj detekciji tumora i mogućnostima terapije u SAD, delom je obuhvatila i analizu faktora povezanih sa dijagnozom RGM među ženama sa obezbeđenom ginekološkom zdravstvenom zaštitom i ukazala na još jedan aspekt analize ovih podataka. Ispitanice su u odnosu na obavljeni PAPA test u periodu do 3 godine od postavljene dijagnoze podelili u tri grupe. U prvoj i daleko najbrojnijoj su žene koje nisu obavile preventivni pregled u prethodne tri godine, u drugoj one sa propustima u detekciji PAPA testom i u trećoj žene sa nađenim abnormalnim nalazom koje nisu adekvatno praćene (200). Na značaj propusta u praćenju žena sa nalazom PAPA testa koji nije bio uredan i povezanost sa visokom stopom obolevanja od RGM, ukazuju i autori najnovije studije obavljene u državi Merilend. Autori skreću pažnju na grupisanje obolevanja na manjim područjima sa uočavanjem neadekvatnog praćanja žena sa nalazom PAPA testa koji to zahteva. Žene kod kojih rezultati PAPA testa ukazuju na potrebu daljeg praćanja, dolaske na dodatne analize i

kontrolne preglede, a koje se ne pridržavaju takvog režima su uglavnom nižeg nivoa zdravstvene prosvetnosti i socioekonomskog statusa, sa nerazumevanjem značaja predloženog režima praćenja (201,48, 49).

Praćenje broja dnevnih poseta po jednom ginekologu omogućava uvid u opterećenje ginekologa i mogućnost obavljanja preventivnih ginekoloških pregleda u ustanovama primarne zdravstvene zaštite. Ovaj pokazatelj se zapravo koristi za eventualne korekcije u organizaciji rada ginekološke službe na primarnom nivou, bilo u smislu pojačanja kadra, alokacije resursa ili preduzimanja drugih adekvatnih rešenja. Svako izvršenje preko 30 poseta dnevno po jednom ginekologu predstavlja opterećenje za zakazivanje i obavljanje preventivnih ginekoloških pregleda. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je u toku petnestogodišnjeg studijskog perioda registrovan statistički značajan pad dnevne opterećenosti u pet domova zdravlja (Novi Beograd $p=0,029$, Rakovica $p<0,001$, Čukarica $p<0,001$, Barajevo $p=0,009$ i Obrenovac $p<0,001$), što uz povremena veća dnevna opterećenja bez statističke značajnosti, ostavlja dovoljno prostora za preventivne preglede. Analiza varijanse u hijerhijskom linearnom modelu pokazala je statističku značajnost za dnevnu opterećenost ginekologa na varijabilitet SIR-a za sve stanovnice Beograda tokom studijskog perioda, ali je utvrđena je slaba veza, kao i da se samo 13,3% varijabiliteta SIR-a može objasniti ovom nezavisnom varijablom.

Rezultati niskog obuhvata preventivnim pregledima tokom studijskog perioda, su značajan pokazatelj koliko treba intenzivirati mere prevencije. Obuhvat je svega u nekoliko opština prelazio 20% (najviše 27,9%), a u trećem studijskom intervalu je opao u skoro svim opštinama na ispod 10% u periodu 2010-2014. godine. Podaci iz literature ukazuju da nizak nivo znanja i nedovoljna informisanost žena o RGM, infekciji HPV i preventivnim pregledima, utiču na način razmišljanja i odluku o odlasku na redovne preventivne ginekološke preglede u različitim sredinama pa i kod nas (199, 202-206). Rezultati istraživanja Jovanović i sar. sprovedenog anketiranjem 300 ispitanica koje su u periodu jun-decembar 2014. godine obavile preglede u jednoj od ginekoloških klinika, nedvosmisleno potvrđuju uticaj ovog faktora u populaciji stanovnica Beograda. Nađene su značajne razlike u odnosu na znanje o RGM, PAPA testu, HPV infekciji i ulozi preventivnih pregleda u ranoj detekciji promena RGM, između žena koje su redovno, neredovno ili uopšte nisu obavljale skrining test. Oko 80% ispitanica nije znalo da se PAPA test ne koristi za otkrivanje HPV infekcije, kao i da abnormalni rezultat PAPA testa može biti zbog HPV infekcije (61,7%).

Skoro 94% anketiranih je smatralo da se PAPA test koristi za postavljanje dijagnoze RGM (202).

Neznanje i nedovoljna informisanost su uglavnom udruženi sa drugim sociokulturalnim faktorima sredine. Na našim prostorima najčeće su to strah od rezultata ili stigmatizacije, iskustvo o nedovoljnom zadovoljstvu prethodno pružene usluge u zdravstvenoj ustanovi, nedovoljna informisanost o infekciji HPV, merama prevencije i značaju redovnih pregleda (199,207). Slične razloge neobavljanja preventivnih pregleda i lošije efikasnosti programa opisuju i istraživači iz Estonije. Oni su našli da je strah izraženiji kod žena starosti 30-35 u odnosu na pripadnice dobne grupe 50-55 godina (203).

Posebno je interesantna kvalitativna studija koju su obavili Waller i sar. povodom opadanja učešća žena u skriningu od 2001. godine u Engleskoj. Osnovni motiv je bio da se prepoznaju vodeći razlozi i razmotre potrebne aktivnosti, naročito zbog pada obuhvata među pripadnicama najmlađih uzrasnih grupa (starosti 25-29 godina) i potencijanog propuštanja otkrivanja bolesti u ranom stadijumu. Studija je sprovedena prikupljanjem podataka od zdravstvenih radnika i profesionalaca koji učestvuju u skriningu, kao i od žena koje su neredovno učestvovala u skriningu. Dobijeni su vrlo raznoliki i korisni podaci. Zdravstveni radnici su naveli česte selidbe mladih žena koje nisu uvek registrovane od strane zdravstvene službe, njihovo dobro zdravstveno stanje i nemanje potrebe da se javljaju lekaru, možda nedovoljna proaktivnost lekara opšte prakse po pitanju podsećanja i pozivanja na skrining. U grupi mogućih razloga su i velika poslovna zauzetost mladih, ne prepoznavanje rizika, nedovoljno znanje i psihološke barijere. Intervjuisane ispitanice su na osnovu dobijenih odgovora podeljene u dve grupe. Prvu, u kojoj su žene sa oformljenim negativnim stavom, odlučene da neće učestvovati u skriningu i koje su uglavnom pripadnice starijih generacija. Među najčećim razlozima su seksualna neaktivnost i šteta koju donose ponovljeni testovi za rezultate niskog stepena abnormalnosti. U drugoj grupi, su mlađe žene koje imaju nameru da obave test i koje su navodile razloge prilično slične onima dobijenim od intervjuisanih profesionalaca. To su uglavnom problemi sa zakazivanjem pregleda, nizak nivo percepcije rizika, ali i strah, stid, bolnost pri pregledu ili prethodno uznemirujuće iskustvo (208). Suštinski, bez obzira o kojoj se zemlji radi, najvažnije je prepoznavanje nedostatka u obezbeđivanju preventivnih pregleda i organizovanju skrininga, podizanje nivoa znanja žena o RGM, faktorima rizika i značaju prevencije i uklanjanje barijera za učešće ciljne populacije žena.

Rezultati studije sugerišu da primena GIS-a i testova prostorne analize omogućavaju obradu podataka registra za rak na nov, unapređen način i mogu da doprinesu lakšem otkrivanju obrazaca prostorne distribucije bolesti i uočavanju područja na kojima je potrebno poboljšati programe prevencije. Neophodan preduslov je razmevanje i pravilna primena datih mogućnosti i ograničenja koje ove tehnologije pružaju (209-212).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedenog istraživanja primenom deskriptivnog epidemiološkog metoda i tehnologije GIS-a, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- U periodu 2000-2014. godine od raka grlića materice obolelo je 4.802 stanovnica Beograda, odnosno prosečno 320 osoba godišnje. Prosečna nestandardizovana stopa incidencije RGM za posmatrani period iznosila je 37,6/100.000 i bila je najviša u 2001. (52,6/100.000), a najniža u 2012. godini (28,6/100.000). Trend nestandardizovanih stopa pokazuje opadanje njihovih vrednosti, koje nije bilo statistički značajno.
- Prosečan standardizovani incidentni odnos (SIR) za sve beogradske opštine u posmatranom periodu iznosio je 1,39 i bio je malo viši u opštinama užeg gradskog jezgra nego u ostalim opštinama, ali razlika nije bila statistički značajna. Značajno viši SIR zapažen je u opštini Savski venac, Sopot i Voždovac, dok je značajno najniži zabeležen u opštini Stari grad. ž
- Uzrasno specifične stope incidencije za posmatrani period u svim opštinama u Beogradu su rasle sa uzastom. Izrazit porast stopa obolevanja se uočava posle 30 godine života, a najvišu vrednost su dostigle u uzrastu 50-54 godine života, da bi posle toga lagano opadale u uzrasnim grupama do starosti 70 godina života.
- Podaci o uzrastu u vreme postavljanja dijagnoze bili su dostupni za sve pripadnice studijske grupe, adresa stanovanja u vreme utvrđene dijagnoze za 85,4%, a podaci o ekonomskoj aktivnosti za 61,9% registrovanih obolelih.
- Najveća gustina novoobolelih žena uočena je u centralnim delovima svih opština i odgovara gustini mreže saobraćajnica u naseljenim delovima opština.
- U vreme postavljanja dijagnoze RGM 70% ispitanica je stanovalo na minimalnoj udaljenosti od 1,67 km (do 20 minuta hoda) od ginekološke službe u ustanovama primarne zdravstvene zaštite, a 81,4% unutar bafera prečnika 3,5 km za iste ustanove.
- U centralnim gradskim opštinama udeo registrovanih slučajeva unutar bafera je veći i iznosi 94,1%, dok u ostalim opštinama je 67,9%.
- Testovima detekcije klastera otkriven je jedan klaster sa 6 lokacijama na opštinama Palilula, Vračar, Savski venac, Voždovac, Rakovica i Čukarica.

- Primenom prostorno-vremenskog permutacionog modela, uočena su dva klastera sa statističkom značajnošću i to prvi na opštinama Mladenovac i Sopot u 2010. godini i drugi na opštinama Rakovica, Savski venac, Voždovac i Vračar u 2001. godini.
- Otkrivena je pozitivna prostorna autokorelacija na granici statističke značajnosti za period 2000-2004. (Moranov indeks=0,190, SD=0,005, p=0,06). U istom periodu primenom Lokalnog Moranovog indeksa otkriveno je grupisanje visokih vrednosti SIR-a (high-high) na teritoriji opštine Voždovac i Savski venac, kao i da su dve opštine bile okružene vrednostima SIR-a suprotne veličine i to Barajevo (high-low) i Stari grad (low-high).
- U odnosu na obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite, izražene kroz broj žena po jednom ginekologu (6500/1), nađena su povremena manja odstupanja od ovog standarda u opštinama Zemun, Zvezdara, Novi Beograd, Čukarica, Lazarevac i Obrenovac. Istovremeno najveća odstupanja od prosečne vrednosti SIR-a u odnosu na Beograd registrovana su u opštini Savski venac (2-2,7) i Sopot (1,9-2,8), u kojima je obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite bila u okviru predviđenog standarda za primarni nivo.
- U odnosu na dnevnu opterećenost ginekologa registrovana su povremena prekoračenja u broju dnevnih poseta po jednom ginekologu (preko 30 poseta dnevno) bez statističke značajnosti u opštinama Zemun, Zvezdara, Voždovac, Lazarevac, Obrenovac i Barajevo, a značajno opadanje opterećenja u domu zdravlja Novi Beograd, Rakovica, Čukarica, Barajevo i Obrenovac.
- Obuhvat preventivnim pregledima je nizak u celom studijskom periodu (do 27,9% u opštini Savski venac), sa opadanjem obuhvata do samo 10% u periodu 2010-2014. godina (izuzetak je opština Stari grad 15,7%).
- Od svih nezavisnih varijabli (udaljenost od mesta stanovanja obolelih do doma zdravlja, obezbeđenost ginekološke zdravstvene zaštite, dnevna opterećenost ginekologa i obuhvat preventivnim pregledima na primarnom nivou), statistička značajnost je nađena samo za dnevnu opterećenost ginekologa i to u modelu za sve stanovnice Beograda sa utvrđenom dijagnozom RGM tokom celog studijskog perioda. Utvrđeno je da se 13,3% varijabiliteta SIR-a može objasniti ovom nezavisnom varijablom.
- Rezultati naše studije sugerišu da primena GIS-a i testova prostorne analize omogućavaju obradu podataka registra za rak na novi, unapređeni način, te mogu da

doprinesu lakšem otkrivanju obrazaca prostorne distribucije bolesti i lakšem uočavanju područja na kojima je potrebno poboljšati programe prevencije.

7. LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5): E359-E386.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.<http://globocan.iarc.fr>. Accessed April 1, 2018.
3. WHO. Cancer prevention and control in the context of an integrated approach: report by the Secretariat. Geneva: World Health Organization, 2016.
4. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global Cancer Transitions According to the Human Development Index (2008–2030): A Population-Based Study. *Lancet Oncol* 2012;13 (8): 790–801.
5. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2015. Available from: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/index>
6. Bray F, Soerjomataram I. The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank; 2015. p.23-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913347>
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87-108. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>
8. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Effectiveness of screening in populations. In: *IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix Cancer Screening*. Lyon, IARC Press; 2005 p.201-209.
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49: 1374-1403.

10. EU FP7 Project PREHDICT: Final Report Summary- PREHDICT (health-economic modelling of Prevention strategies for HPV-related Diseases in European Countries). Available from:https://cordis.europa.eu/result/rcn/140031_en.html
11. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Registar za rak u Centralnoj Srbiji 2012. Izveštaj br. 14 Beograd, 2014.
12. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Registar za rak u Centralnoj Srbiji 2015. Izveštaj br. 17 Beograd, 2017.
13. Mijović B, Baralić M. Deskriptivno-epidemiološke karakteristike raka grlića materice u centralnoj Srbiji i Zlatiborskom okrugu u periodu od 1999. do 2008. godine. MD-Medical Data 2013;5(1): 037-042.
14. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Nezarazni poremećaji zdravlja. U: Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2016. Beograd, Institut za javno zdravlje Srbije;2017. p 428-435.
15. Kesić V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21: 1423-1433.
16. Šipetić-Grujičić S, Miljuš D, Pavlović N. Nacionalni skrining malignih bolesti u Republici Srbiji. Medicinski podmladak. 2014;65(1-2): 15-21.
17. Kesić V, Jovićević-Bekić A, Vujnović M. Cervical Cancer Screening in Serbia, Coll. Antropol 2007;31(Suppl.2): 31–36.
18. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al., eds. Cancer incidence in five continents, vol. X (electronic version). Lyon: IARC, 2013. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
19. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, et al. The global burden of women’s cancers: an unmet grand challenge in global health. Lancet Series on Women’s Cancers-Paper 1 REV 1 April 3, 2016. Available from: <https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/43412/8/Womens%20Cancers%20Paper%20Accepted%2005.08.16.pdf>
20. 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: 3262– 3273.

21. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8): 1893–907.
22. Forman D, de Martel C, Lacey CJ et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine* 2012; 30: 12-23.
23. Bruni L, Diaz M, Castellsague X et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* 2010;202(12): 1789–1799.
24. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 677 - 86.
25. Fidler M, Soerjomataram I and Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index *Int. J Cancer* 2016;139: 2436-2446.
26. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, et al: Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine* 2013;31: H32-H45.
27. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977–1010.
28. Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14(CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023–75.
29. Ginsburg O, Badwe R, Boyle P, et al. Changing global policy to deliver safe, equitable and affordable care for women’s cancers. *Lancet* 2017;389: 871–80.
30. Arbyn M, Raifu AO, Bray F, Weiderpass E, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45: 2640–8.
31. Lehtinen M, Kaasila M, Pasanen K, et al. Seroprevalence atlas of infections with oncogenic and non-oncogenic human papillomaviruses in Finland in the 1980s and 1990s. *Int J Cancer* 2006;119: 2612–9.
32. Lynge E, Lonnberg S, Törnberg S. Cervical cancer incidence in elderly women- biology or screening history? *Eur J Cancer* 2017;74: 82–88.

33. Arbyn M, Jerome A, Magi M, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer* 2011; 128 (8): 1899-1907.
34. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M et.al. 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: 1683– 1691.
35. Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Zivković S, Postma MJ. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999-2009. *BMC Cancer* 2013; 13: 18.
36. Naumovic T, Miljus D, Djoric M, Zivkovic S, Perisic Z. Mortality from cervical cancer in Serbia in the period 1991-2011. *JBUON* 2015; 20(1): 231-234.
37. Arbyn M, Castellsague' X, de Sanjose' S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675–86.
38. Plummer M, Peto J, Franceschi S, on behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 2638-44.
39. Edelstein ZR, Madeleine MM, Hughes JP, et al. Age of diagnosis of squamous cell cervical carcinoma and early sexual experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 1070–6.
40. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43(4 Suppl): S5-25, S.e1-41.
41. Altobelli E, Lattanzi A. Cervical Carcinoma in the European Union An Update on Disease Burden, Screening Program State of Activation, and Coverage as of March 2014. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 474-483.
42. Office for National Statistics on request, July 2017. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases> (link is external)
43. Tao L, Wei-min M, Tong-hai L, et al. Incidence and Mortality Trend of Cervical Cancer in 11 Cancer Registries of China. *Chin J Cancer Res* 2011; 23(1):10-14.
44. Kesic V. Prevention of cervical cancer in Central and Eastern Europe and Central Asia: a challenge for the future. *Vaccine* 2013;31 Suppl 7: vii-ix.
45. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2007 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and

- Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2010.
46. Freeman HP, Wingrove BK. Excess Cervical Cancer Mortality: A Marker for Low Access to Health Care in Poor Communities. Rockville, MD: National Cancer Institute, Center to Reduce Cancer Health Disparities 2005. NIH Pub. No. 05–5282
 47. Coker AL, De Simone C, Eggleston K et al. Ethnic Disparities in Cervical Cancer Survival Among Texas Women. *J Women's Health* 2009; 18(10):1577-1583.
 48. Nonzee NJ, Ragas DM, Ha Luu T, et al. Delays in cancer care among low-income minorities despite access. *J Women's Health* 2015; 24(6), 506–514.
 49. Glick SB, Clarke AR, Blanchard A, et al. Cervical Cancer Screening, Diagnosis and Treatment interventions for Racial and Ethnic Minorities: A Systematic Review. *J Gen Intern Med* 2012;7(8):1016-32.
 50. Arvizo C, Mahdi H. Disparities in cervical cancer in African American women: What primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med* 2017;84 (10): 788-794.
 51. Rauh-Hain AJ, Melamed A, Schaps D, et al. Racial and ethnic disparities over time in the treatment and mortality of women with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2018; 149(1): 4-11.
 52. Froment MA, Gomez S, Roux A, et al. Impact of socioeconomic status and ethnic enclave on cervical cancer incidence among Hispanics and Asians in California. *Gynecol Oncol* 2014; 133(3): 409–415.
 53. Boscoe FP, Johnson CJ, Sherman RL, et al. The Relationship Between Area Poverty Rate and Site-Specific Cancer Incidence in the United States. *Cancer* 2014; 20: 2191-2198.
 54. Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 2009;20(4):417-35.
 55. 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(1): 17-30.
 56. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 687–691.

57. 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: 609-16.
58. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*.2009;384(2):260–5
59. Muñoz N, Bosch FX, Franceschi S, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagu X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 384: 518-27.
60. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
61. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189 :12-19.
62. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401: 70-79.
63. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015;476: 341–344.
64. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 2013;445: 2-10.
65. Chen Z, Schiffman M, Herrero R, et al. Evolution and Taxonomic Classification of Human Papillomavirus 16 (HPV16)-Related Variant Genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67. *PLoS ONE* 2011; 6(5): e20183.
66. Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. Available at: [ecancer9 526/https://doi.org/10.1186/1745-7581-5-526](https://doi.org/10.1186/1745-7581-5-526)
67. Human Papillomaviruses/IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2005: Lyon, France). Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>
68. De Sanjose S, Quint GVW, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11(11): 1048–56.

69. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Intl J Cancer* 2011;128:927e35
70. Oh J-K, Weiderpass E. Infection and Cancer: Global Distribution and Burden of Diseases. *Ann Glob Health* 2014;80: 384-392.
71. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24(1): S16-22.
72. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5): F24–33.
73. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831–6.
74. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl 10): K1-16.
75. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (3 Suppl 2): S4-7.
76. Tjalma WA, Van Waes TR, Van den Eeden LE. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2005; 19(4):469-483.
77. Goncalves MA, Donadi EA. Immune cellular response to HPV: current concepts. 2004;8 1-9.
78. Mandić A, Kapamadžija A. Etiopatogeneza i kliničke manifestacije HPV infekcija. In: *Prevenција infekcija izazvanh Humanim papiloma virusima*. Kapamadžija A, urednica. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2015. p. 29-45.
79. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature* 2004;4: 46-54.
80. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009; 9: 97-113.
81. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 2007; 98: 1505-1511.

82. Bajosa N, Bozon, Beltzer N, et al. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS* 2010; 24: 1185–1191.
83. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 2001; 84: 1219–1226.
84. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89: 191–199.
85. Baussano I, Diaz M, Tully S, et al. Effect of age-difference between heterosexual partners on risk of cervical cancer and human papillomavirus infection. *Papillomavirus Research* 2017;3: 98-104.
86. Koskela P, Anttila T, Björge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M. Chlamydia trachomatis infection and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000; 85: 35–9.
87. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(21): 1604-1613.
88. Zereu M, Zettler CG, Cambuzzi E, Zelmanowicz A. Herpes simplex virus type 2 and Chlamydia trachomatis in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 172-5.
89. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111(3): 431-439.
90. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116: 110-15.
91. Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000; 151(12): 1148-57.
92. Berrebi A, Badiou W, Duclusaud A. Frequency, persistence and recurrence of HPV lesions of the uterine cervix in HIV-1-seropositive women. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36 (5): 521-4.
93. De Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV-1 positive women and men. *Virus Res* 2002; 89(2): 201–11.

94. Garcia-Pineros AJ, Hildesheim A, Herrero R, et al. Persistent human papillomavirus infection is associated with a generalized decrease in immune responsiveness in older women. *Cancer Res* 2006; 66(22):11070.
95. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, Frederiksen K, Iftner T, Kjaer SK. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *Br J Cancer* 2013;108(1): 234-9.
96. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093–101.
97. Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer* 2005; 117(6): 1007-12.
98. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis-Role of Parity, Oral Contraceptives and Tobacco Smoking. *J Natl Cancer Inst* 2003; 31(1): 20-28.
99. Mc Credie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5): 425-34.
100. Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. Correction: The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS ONE* 2016; 11(3): 151-427.
101. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-1092.
102. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118: 1481–95.
103. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM, AL TS Group. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among

- oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1165-70.
104. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(8): 597-604.
 105. Deacon JM, Evans CD, Yule R, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83: 1565-72.
 106. Fang JH, Yu XM, Zhang SH, Yang Y. Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies. *J Can Res Ther* 2018; 14: S184-9).
 107. Gunnell AS, Tran TN, Torrang A, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15: 2141-2147.
 108. Roura E, Castellsagu X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014; 135: 453–466.
 109. Zeng XT, Xiong PA, Wang F, Li CY, Yao J, Guo Y. Passive smoking and cervical cancer risk: a meta-analysis based on 3,230 cases and 2,982 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:2687-93.
 110. De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, Scambia G, Capelli G. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *International Journal of Women's Health* 2014;6 999–1010.
 111. David, M. P. et al. Long-term persistence of anti HPV16 and 18 antibodies induced by vaccination with the AS04 adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1–S6.
 112. Castellsagué, X, et al. End of study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105: 28–37.
 113. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131:S33–S35.

114. Bosch X, Robles C, Díaz M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Clin Oncol* 2016; 13:119-13.
115. Chabeda A, Yanez R, Lamprecht R, et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Research* 2018; 5: 46-58.
116. Gledović Z. Prevencija. In: Vlajinac H, Jarebinski, urednici. *Epidemiologija* (Serbian). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2006.p.105-108.
117. Šipetić-Grujičić S. Skrining. In: Vlajinac H, Jarebinski, urednici. *Epidemiologija* (Serbian). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2006.p.109-120.
118. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al., editors. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
119. Price R, Zapka J, Edwards H, Taplin SH. Organizational Factors and Cancer Screening Process. *J Natl Cancer Ins Monogr* 201; 40: 38-57.
120. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2:35.
121. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8: 755-763.
122. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335(7609): 28-33.
123. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *J Med Screen* 1996;3(2): 90-96.
124. Ronco G, Antilla A. Cervical cancer screening in Europe-Changes over the last 9 years. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2629-2631.
125. Castle PE, Fetterman B, Cox JT, et al. The age specific relationships of abnormal citology and human papilloma DNA results to the risk of the cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 76-84.
126. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology *Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer*. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-172.VC2012 American Cancer Society

127. Altobelli E, Scarselli G, Lattanzi A, Fortunato C, Profeta VF. A comparison between Pap and HPV screening tests and screening methods. *Mol Clin Oncol* 2016;5(2):348-354.
128. Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research* 2015;(1): 22-31.
129. IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: IARC Sci Publ., IARC;1986. p. 1–315.
130. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV related cancers. *Vaccine* 2006;24(suppl3): S3/11-25.
131. Anttila A, Ronco G; Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union; within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2685-708.
132. Majek O, Duškova J, Dvořák V, Beková A, Klimeš D, Blaha M, Anttila A, Dušek L. Performance indicators in a newly established organized cervical screening programme: registry-based analysis in the Czech Republic. *Eur J Cancer Prev* 2016. [Epub ahead of print].
133. Vlada Republike Srbije. Uredba o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice. 05 Broj: 110-6915/2013. Službeni glasnik 73/13.
134. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 2000; 36(17): 2209-14.
135. Kyndi M, Frederiksen K, Krüger Kjaer S. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(1): 106-11.
136. Adrae B, Kemetli L, Sparen P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): 622-9.
137. Vaccarella S, Franceschi S, Zaridze D, et al. Preventable fractions of cervical cancer via effective screening in six Baltic, central, and eastern European countries 2017–40: a population-based study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (10): 1445-1452.
138. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62:10-29.

139. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2012.
140. Bosch X, Tsu V, Vorsters A, et al. Reframing Cervical Cancer Prevention. Expanding the Field Towards Prevention of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine* 2012; 30: F1-F11
141. Fischer MM, Nijkamp P. Geographical information systems and spatial analysis. *Ann Reg Sci* 26: 3–17. Maguire DJ. An overview and definition of GIS. In: Maguire DJ, Goodchild MF, Rhind DW (eds.) *Geographical Information Systems: principles and applications*. Longman, London, 2002;1: pp. 9-20.
142. Longley PA, Goodchild MF, Maguire DJ, Rhind DW. (2005) *Geographic Information Systems and Science*, 2nd edn. New York: John Wiley and Sons.
143. Ninković M. Istraživanje životne sredine primenom GIS tehnologija i njenih internet servisa, *Sinteza Međunarodna naučna knferencija Univerziteta Sigidunum*. 2014;816-820.
144. Kukrika M. *Geografski informacioni sistemi*, Geografski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, 2000.
145. Jovanović V, Đurđev B, Srdić Z, Stankov U. *Geografski informacioni sistemi*. Beograd, Srbija: Univerzitet Singidunum, Univerzitet u Novom Sadu, 2012.
146. de Smith M, Goodchild M, Longley P. 5th edition. *Geospatial Analysis - A comprehensive guide*. Issue version: 1, 2015. Available from: www.spatialanalysisonline.com
147. Tutić D, Vučetić N, Lapaine M. *Uvod u GIS*. Sveučilište u Zagrebu Geodetski fakultet. 2002. Available from: <http://www.kartografija.hr/uvodugis/prirucnik.pdf>
148. Pfeiffer D, Robinson T, Stevenson M, Stevens K, Rogers D, Clements A. *Spatial Analysis in Epidemiology* Oxford University Press, Oxford, 2008.
149. Steiniger S, Weibel R. GIS Software –A description in 1000 words. In: *Encyclopaedia of Geography Chapter: GIS Software* Publisher: Sage Pub: B. Warf 2010.
150. Wiggins L. Using geographic information systems technology in the collection, analysis and presentation of cancer registry data: A handbook of basic practices. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries 2002, p.33-34.
151. Najafabadi AT. Applications of GIS in Health Sciences. *Shiraz E Med Journal* 2009; 10(4):221-230.

152. O'Sullivan D and Unwin D. *Geographic Information Analysis* 2003; John Wiley & Sons, Hoboken, NJ
153. Kamel Boulos MN. Towards evidence-based, GIS-driven national spatial health information infrastructure and surveillance services in the United Kingdom. *International Journal of Health Geographics* 2004;3:1.
Available from: <http://www.ij-healthgeographics.com/content/3/1/1>
154. Jardine A, Mullan N, Gudes O, et al. Web-based geo-visualisation of spatial information to support evidence-based health policy: a case study of the development process of HealthTracks *Health Information Management Journal* Vol 43, Issue 2, 2014. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/183335831404300202>
155. Fradelos EC, Papathanasiou IV, Mitsi D et al. Health Based Geographic Information Systems (GIS) and their Applications. *Acta Inform Med.* 2014 December; 22(6): 402–405.
156. Buckeridge DL, Mason R, Robertson A, et al.: Making health data maps: a case study of a community/university research collaboration. *Soc Sci Med* 2002, 55 (7): 1189-206.
157. Ezatti M, Utzinger J, Cairncross S, Cohen A. J, Singer BH. Environmental risks in the developing world: exposure indicators for evaluating interventions, programmes and policies. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59:15–22.
158. Freier J: Mapping Outbreaks Using GIS. In *Proceedings of Outbreak Symposium at AVMA (American Veterinary Medical Association)*: 23. 2000.
159. Najafabadi AT, Pourhassan M. Integreting the geographic information into cancer research. *Indian J Cancer* 2011; 48(1):105-109.
160. Elliott P, Wrtenberg D. Spatial epidemiology: Current Approaches and Future Chalanges. *Environ Health Perspect* 2004; 112(9): 998-1006.
161. Samat N, Abd Shattar AK, Sulaiman Y et al. Investigating Geographic Distribution of Colorectal Cancer Cases: An Example from Penang State, Malaysia. *Asian Social Science* 2013; 17(9): 38-46.
162. Hyndman JC, Holman CD, Dawes VP. Effect of distance and social disadvantage on the response to invitations to attend mammography screening. *J Med Screen* 2000;7(3):141-5.

163. Jordan H, Roderick P, Martin D, Barnett S. Distance, rurality and the need for care: access to health services in South West England. *Int J Health Geogr* 2004; 3:21. Available from: <http://www.ij-healthgeographics.com/content/3/1/21>
164. Brewer SA. Basic mapping principles for visualizing cancer data using geographic information system (GIS). *Am J Prev Med* 2006; 30(2S):S25–S36.
165. Slocum TA, McMaster RB, Kessler FC, Howard HH. *Thematic cartography and geographic visualization*. 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Education, 2005
166. Rushton G. *Exploratory Spatial Analysis Methods in Cancer Prevention and Control*. In: Lai P.C., Mak A.S.H. (eds) *GIS for Health and the Environment. Lecture Notes in Geoinformation and Cartography*. Springer, Berlin, Heidelberg 2007.
167. Roquette R, Painho M, Nunes B. Spatial epidemiology of cancer: a review of data sources, methods and risk factors. *Geospatial Health* 2017; 12:504.
168. Kulldorff M, Song C, Gregorio D, Samociuk H, De Chello L. Cancer map patterns. Are they random or not? *Am J Prev Med* 2006;30(2 Suppl): S37–S49.
169. Martin-Moreno JM, Anttila A, von Karsad L, Alfonso-Sancheza JL, Gorgojo L. Cancer screening and health system resilience: Keys to protecting and bolstering preventive services during a financial crisis. *Eur J Cancer* 2012;48(14): 2212-2218.
170. Nowakowski A, Cybulski M, Sliwczynsky A, et al. The implementation of an organized cervical screening programme in Poland: an analysis of the adherence to European guidelines. *BMC Cancer* 2015;15:279.
171. Naumović T. *Skrining registar u organizovanom skriningu raka grlića materice u Republici Srbiji (disertacija)*. Beograd: Medicinski fakultet: 2016.
172. Jones CJ, Schiffman MH, Kurman R, Jacob P3tr, Benowitz NL. Elevated nicotine levels in cervical lavages from passive smokers. *Am J Public Health* 1991; 81(3):378-379.
173. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffman D, et al. Identification of tobacco-specific carcinogens in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 868–873.
174. Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Smoking and Passive Smoking in Cervical Cancer Risk: Pooled Analysis of Couples from the IARC Multicentric Case–Control Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 20(7); 1379–90.

175. Ministry of health & Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut". Results of the national health survey of the Republic of Serbia, 2013. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2014.
176. North American Association of Central Cancer Registries: Using GIS: A Handbook of Basic Practices, 2002
177. National Cancer Institute, Division on Epidemiology and Genetics. Available on: <https://dceg.cancer.gov/tools/descriptive-epidemiology>
178. Matejic B, Vukovic D, Pekmezovic T, Kesic V, Markovic M. Determinants of preventive health behavior in relation to cervical cancer screening among the female population of Belgrade. *Health Educ Res* 2011;26(2):201-211.
179. Clegg L, Reichman M, Miller B, et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 2009; 20:417-435.
180. Spadea T, Zengarini N, Kunst A, et al. Cancer risk in relationship to different indicators of adult socioeconomic position in Turin, Italy. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1117-1130.
181. Cheng EMY, Atkinson PM, Shahan AK. Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socio-economic conditions in England. *Int J Health Geogr* 2011;10: 51.
182. Rushton G. Public Health, GIS, and Spatial Analytic Tools. *Annu Rev Public Health* 2003; 24: 43–56.
183. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Januszek-Michalecka L, Karowicz-Bilińska A. Women's social conditions and their participation in Cervical Cancer Population Screening Program in Poland. *Ginekol Pol* 2009;80(11):833-8.
184. Samson KK, Haynatzki G, Soliman SA, Valerianova Z. Temporal Changes in the Cervical cancer Burden in Bulgaria: Implications for Eastern European Countries Going Through Transition *Cancer Epidemiol* 2016;44: 154–160.
185. Samat N, Abd Shattar AK, Sulaiman Y, et al. Investigating Geographic Distribution of Colorectal Cancer Cases: An Example from Penang State, Malaysia. *Asian Soc Sci* 2013; 17(9): 38-46.

186. Coughlin SS, King J. Breast and cervical cancer screening among women in metropolitan areas of the United States by county-level commuting time to work and use of public transportation, 2004 and 2006. *BMC Public Health* 2010; 10: 146.
187. Stentzel U, Bahr J, Fredrich D, et al. Is there an association between spatial accessibility of outpatient care and utilization? Analysis of gynecological and general care. *BMC Health Services Research* (2018) 18:322.
188. Sherman R, Henry K, Tannenbaum S, et al. Applying Spatial Analysis Tools in Public Health: An Example Using SaTScan to Detect Geographic Targets for Colorectal Cancer Screening Interventions. *Prev Chronic Dis* 2014; 11: E41.
189. Torabi M, Rosychuk RJ. An examination of five spatial disease clustering methodologies for the identification of childhood cancer clusters in Alberta, Canada. *Spat Spatio-Temporal Epidemiol* 2011;2: 321–330.
190. Ramis R, Gómez-Barroso D, Tamayo I, et al. Spatial Analysis of Childhood Cancer: A Case/Control Study. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0127273.
191. Huang L, Pickle LW, Das B. Evaluating spatial methods for investigating global clustering and cluster detection of cancer cases. *Statistics in medicine* 2008;27: 5111–5142.
192. Wheeler CD. A comparison of spatial clustering and cluster detection techniques for childhood leukemia incidence in Ohio, 1996-2003. *Int J Health Geograph* 2007;6:3.
193. Golli A, Oroei M, Jalalpour M, Faramarzi H, Askarian M. The Spatial distribution of cancer incidence in Fars Province: A GIS- based-analysis. *J Prev Med* 2013;4: 1120-30.
194. Zhou H, Liu SZ., Lin Lei L, Chen W, Peng J, Yang Z, Li X. Spatio-temporal analysis of female breast cancer incidence in Shenzhen, 2007–2012. *Chin J Cancer* 2015;34: 13.
195. Bingi D, Gidudu A, Okello D, Mwesigwa CL. Spatial analysis of Cervical Cancer and Correlated Factors. *J Remote Sensing & GIS* 2018; 7:1.
196. Rushton G, Peleg I, Banerjee A, Smith G, West M. Analyzing Geographic Patterns of Disease Incidence: Rates of Late-Stage Colorectal Cancer in Iowa. *J Med Syst* 2004;28(3): 223-236.

197. Mather FJ, Chen VW, Morgan LH, et al. Hierarchical Modeling and Other Spatial Analyses in Prostate Cancer Incidence Data. *Am J Prev Med* 2006; 30(2S): S88–S100.
198. Silva KB, Falangola A, Bezerra B, Dias L, Chaves P, Tanaka OY. Integrality in cervical cancer care: evaluation of access. *Rev Saud Publica* 2014; 48(2): 240–248.
199. Markovic M, Kesic V, Topic L, Matejic B. Barriers to cervical cancer screening: A qualitative study with women in Serbia. *Social Science & Medicine* 2005;61(12): 2528-2535.
200. Wendy A, Leyden AW, Manos MM, Geiger AM, et al. Cervical Cancer in Women With Comprehensive Health Care Access: Attributable Factors in the Screening Process. *J Natl Cancer Ins* 2005; 97(9): 675-683.
201. Peprah S, Curriero CF, Hazes HJ, et al. A spatiotemporal analysis of invasive cervical cancer incidence in the Maryland between 1990 and 2012. *Cancer causes Control* 2018;29 (4-5): 445-453.
202. Jovanovic V, Mitrovic Jovanovic A, Zivanovic A, Kocic S, Vasiljevic M, Krasic V. Knowledge about cervical cancer, Pap test, and barriers to women's participation in screening in Belgrade, Serbia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017;38(1): 69-75.
203. Kivistik A, Lang K, Baili P, Anttila A, Veerus P. Women's knowledge about cervical cancer risk factors, screening, and reasons for non-participation in cervical cancer screening programme in Estonia. *BMC Womens Health* 2011;11:43.
204. . Waller J, Ostini R, Marlow AVL, McCaffery K, Zimet G. Validation of a measure of knowledge about human papillomavirus (HPV) using item response theory and classical test theory. *Prev Med* 2013;56: 35–40.
205. Akinlotan M, Bolin JN, Helduser J, Ojinnaka C, Anna Lichorad A, McClellan D. Cervical Cancer Screening Barriers and Risk Factor Knowledge Among Uninsured Women. *J Community Health* 2017; 42:770–778.
206. Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J, Vik SA. Factors Important in Promoting Cervical Cancer Screening among Canadian Women: Findings from the 1996-97 National Population Health Survey (NPHS). *Can J Public Health* 2001;92(2): 127-133.
207. Denic, LJ, Djuric O, Maksimovic N, Popovac S, Kesic, V. Effects of Human Papillomavirus Awareness and Knowledge on Psychological State of Women Referred to Cervical Cancer Screening. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22(3): 178-183.

208. Waller J, Jackowska M, Marlow L, Wardle J. Exploring age differences in reasons for nonattendance for cervical screening: a qualitative study. *BJOG* 2012;119:26–32.
209. Beale I, Abellan JJ, Hodgson S, Jarup L. Methodologic Issues and Approaches to Spatial Epidemiology. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1105–1110.
210. Martinez Y, Panaou T, Alao S, Jacob B. Employing ArcGIS Spatial Analyst extensions and linear regression statistics to prioritize vulnerability to cervical cancer in a georeferenced grid code. *International Journal of Geographic Information System* 2017; 4(3): pp. 1-18.
211. Thun M, Sinks S. Understanding Cancer Clusters. *CA Cancer J Clin* 2004;54: 273-280.
212. Bhowmick T, Griffin AL, MacEachren AM, et al. Informing Geospatial Toolset Design: Understanding the Process of Cancer Data Exploration and Analysis. *Health Place* 2008;14(3): 576-607.

BIOGRAFIJA

Nevenka Pavlović je lekar specijalista epidemiologije, magistar epidemiologije zaposlena u Gradskom zavodu za javno zdravlje Beograd, kao rukovodilac Delatnosti koja se bavi epidemiologijom zaraznih i nezraznih bolesti.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je završila 1985.godine sa prosečnom ocenom 8,4. Specijalizaciju iz epidemiologije je završila 1994. godine sa odličnom ocenom na katedri za epidemiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Magistrirala je 2003. godine sa temom "Ubod krpelja kao faktor rizika za nastanak lajmske bolesti" na katedri za epidemiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Mentor teze bila je prof. dr Slavenka Janković.

U okviru stručnog usavršavanja završila je veći broj obuka i treninga iz oblasti metoda istraživanja u epidemiologiji (Training and Research in Environmental Health: The Balkans Workshop on Environmental Module-Environmental Epidemiology, March 2002, Arandelovac, Institute of International Health, Michigan State and University; Summer School: Epidemiological Methods and Analysis, Krakow, 23-27 June 2008./Jagiellonian University Medical College Krakow).

Učestvovala je radu i bila član dva istraživačka projekta iz oblasti epidemiologije bolesti koje se prenose krpeljima (Epidemiološke i kliničke osobine infekcija uzrokovanih Borelijom burgdorferi na području Beograd-1994. i Međunarodni projekat ECDC "Guidance, data collection and scientific advice on tick-borne diseases"-2015).

Učestvovala je u radu Republičke stručne komisije za prevenciju raka grlića materice Ministarstva zdravlja RS, 2006-2009. i izradi Nacionalnog program a za prevenciju raka grlića materice-program organizovanog skrininga (2006-2009.).

Od 2012. je Koordinator sprovođenja Programa organizovanog skrininga malignih bolesti za grad Beograd.

Od 2014. godine je nacionalni je predstavnik u mreži EVIPNet (Ministarstvo zdravlja RS i SZO Regionalna kancelarija za Evropu).

Član je Republičke stručne komisije za zaštitu stanovništva od zaraznih bolesti Ministarstva zdravlja RS.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Hojasani-a Nevenka Pavlović

broj uписа _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

ISTITVANJE PROSTORNE DISTRIBUCIJE UDOLEVANJA OD RAKA GRUČA MATERICE
KILIRANE POMOĆU GEOGRAFSKOG INFORMACIONOG SISTEMA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da predložena disertacija u celini ili u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualna svojina drugih lica.

u Beogradu, 16.07.2018.

Potpis doktoranda

Nevenka Pavlović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Nevenka Parlović

Broj upisa _____

Študijski program: Epidemiologija

Naslov rada: ISPITIVANJE PROSTORNE DISTRIBUCIJE OBOLEVANJA DO RAKA GRLIČA
MATERICOM KREIRANE POMOCU GEOGRAFSKOG INFORMACIONOG SISTEMA

Mentor: Prof. dr. Ljiljana Marković-Derić

Poljiscani: Nevenka Parlović

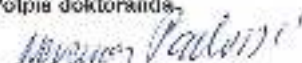
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Duzvoljavam da se objave moj lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 18.07.2018.

Poljisc doktoranda,



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

ISPITIVANJE PROJEKCIJE DISTRIBUCIJE OBOLJAVANJA OD PAKA GRUČA MATERICE
KORISTEĆI POMODU „GEOGRAFSKOG INFORMACIONOG SISTEMA“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjeni u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licencije Kreativna zajednica (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez proračuna
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez proračuna
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zakružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na posebnoj listi.)

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.07.2018.

Svetozar Marković