

ИНЦИДЕНЦИЈА И МОРТАЛИТЕТ ОД РАКА ПЛУЋА,  
ПРИМАРНА И СЕКУНДАРНА ПРЕВЕНЦИЈА: ГДЕ СМО ДАНАС?Маријана Срећковић,<sup>1,2,3</sup> Тихомир Дуганџија,<sup>3,4</sup> Далиборка Бурсаћ,<sup>3,5</sup>  
Бранко Вујковић,<sup>2</sup> Наташа Чапо,<sup>3,6</sup> Жељка Нинковић,<sup>2</sup> Јелена Ђекић Малбаша<sup>3,5</sup><sup>1</sup> Академија струковних студија Шабац, Шабац, Србија<sup>2</sup> Завод за јавно здравље Шабац, Шабац, Србија<sup>3</sup> Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Нови Сад, Србија<sup>4</sup> Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија<sup>5</sup> Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија<sup>6</sup> Пастеров завод, Нови Сад, Нови Сад, СрбијаLUNG CANCER INCIDENCE AND MORTALITY,  
PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION: WHERE ARE WE?Marijana Srećković,<sup>1,2,3</sup> Tihomir Dugandžija,<sup>3,4</sup> Daliborka Bursać,<sup>3,5</sup>  
Branko Vujković,<sup>2</sup> Nataša Čapo,<sup>3,6</sup> Željka Ninković,<sup>2</sup> Jelena Đekić Malbaša<sup>3,5</sup><sup>1</sup> Academy of Professional Studies Šabac, Šabac, Serbia<sup>2</sup> Institute of Public Health of Sabac, Šabac, Serbia<sup>3</sup> University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia<sup>4</sup> Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia<sup>5</sup> Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia<sup>6</sup> Pasteur Institute Novi Sad, Novi Sad, Serbia

## Сажетак

Инциденција и морталитет од карцинома бронха и плућа (КБП) показали су значајне трендове у протеклим деценијама, са израженим разликама међу половима. Рад се заснива на прегледу литературе, анализи трендова инциденције и морталитета од КБП, као и на евалуацији здравствено-едукативних мера за превенцију пушења у Мачванском округу (МО) и Централној Србији (ЦС). У раду су коришћени подаци Регистра за рак Србије (2003–2022) и Протокола здравствено-едукативних активности Завода за јавно здравље Шабац (2007–2019). Први део обухвата преглед литературе (*Web of Science, PubMed, Google Scholar*) са кључним терминима као што су „рак плућа“, „инциденција“, „морталитет“, „пушење“ и „превенција“. Други део обухвата анализу стандардизованих стопа инциденције примењеном *Segi-Doll* методологијом, а као стандардна популација коришћена је популација света. Трећи део евалуира здравствено-едукативне активности у МО. За процену значајности, у анализи тренда инциденције и морталитета коришћен је линеарни тренд, а поређење је вршено применом Студентовог т-теста за независне узорке. Просечне стопе инциденције и морталитета од КБП у МО за период 2003–2022. године износиле су 63,8 и 52,6/100.000 код мушкараца, и 19,3 и 15,4/100.000 код жена. Однос мушкараца и жена у инциденцији смањен је са 4,5 (2003) на 2,6 (2022), а у морталитету са 3,2 на 2,3. У ЦС, од 2000. до 2019. године, просечне стопе инциденције и морталитета код мушкараца износиле су 63,5 и 50,0/100.000, а код жена 20,7 и 16,1/100.000. Однос мушкараца и жена у инциденцији смањен је са 3,8 на 2,6, а у морталитету са 3,3 на 2,4. Годишњи раст инциденције код жена износио је 3,1% у МО ( $R^2=0,64$ ) и 2,8% у ЦС ( $R^2=0,78$ ), док је морталитет растао 0,9% у МО ( $R^2=0,64$ ) и 1,7% у ЦС ( $R^2=0,68$ ). У МО су инциденција и морталитет код мушкараца благо опадали (0,6% годишње), а у ЦС је инциденција стагнирала, док је морталитет опао за 0,8% годишње. Разлике у стопама између МО и ЦС нису биле статистички значајне. Превентивне мере обухватиле су 25.150 особа, а покривеност је порасла за 8,3% по години ( $R^2=0,69$ ), али су активности обустављене током пандемије COVID-19. Инциденција и морталитет од рака бронха и плућа су се

## Abstract

The incidence and mortality of lung cancer (LC) have shown significant trends in recent decades, with marked differences in gender patterns. This study is based on a literature review, analysis of trends in LC incidence and mortality, and evaluation of health-educational measures for smoking prevention in the Mačva District (MD) and Central Serbia (CS). Data were obtained from the Serbian Cancer Registry (2003–2022) and the Health-Educational Activity Protocol of the Institute of Public Health Šabac (2007–2019). The first part includes a literature review (*Web of Science, PubMed, Google Scholar*) using key terms such as "lung cancer", "incidence", "mortality", "smoking" and "prevention". The second part utilizes data from the Serbian Cancer Registry, analysed using standardized incidence and mortality rates (the Segi-Doll methodology). The third part evaluates health-educational activities in MD. Trends were examined using descriptive statistics and linear trend analysis, with comparisons conducted using Student's t-test for independent samples. The average incidence and mortality rates of LC in MD for the period 2003–2022 were 63.8 and 52.6/100,000 in men, and 19.3 and 15.4/100,000 in women. The male-to-female ratio in incidence decreased from 4.5 (2003) to 2.6 (2022), and in mortality from 3.2 to 2.3. In CS, from 2000 to 2019, the average incidence and mortality rates in men were 63.5 and 50.0/100,000, and in women, 20.7 and 16.1/100,000. The male-to-female ratio in incidence decreased from 3.8 to 2.6, and in mortality from 3.3 to 2.4. The annual incidence increase in women was 3.1% in MD ( $R^2=0.64$ ) and 2.8% in CS ( $R^2=0.78$ ), while mortality increased by 0.9% in MD ( $R^2=0.64$ ) and 1.7% in CS ( $R^2=0.68$ ). In MD, incidence and mortality in men slightly decreased by 0.6% per year, while in CS, incidence stagnated, and mortality decreased by 0.8% per year. The differences in rates between MD and CS were not statistically significant. Preventive measures covered 25,150 individuals, with coverage increasing by 8.3% per year ( $R^2=0.69$ ), but activities were suspended during the COVID-19 pandemic. LC incidence and mortality have decreased in men but continue to rise in women. Decreasing smoking prevalence and implementing LDCT screening are crucial.

смањили код мушкараца, али настављају да расту код жена. Смањење преваленције пушења и спровођење скрининга КБП су кључни.

**Кључне речи:** карцином бронха и плућа, инциденција, морталитет, превенција пушења, скрининг

**Keywords:** lung cancer, incidence, mortality, smoking prevention, screening

## Увод

Рак плућа опстаје као важан здравствени и економски проблем на глобалном нивоу. Налази се на другом месту на листи најчешће дијагностификованих врста рака, са 2,2 милиона случајева, што чини 11,4% свих дијагноза рака постављених широм света. Рак плућа (РП) је и даље водећи узрок смрти од рака, одговоран за око 1,8 милиона смртних исхода, или 18% од укупног броја умрлих од рака у свету [1]. Код већине пацијената дијагноза се поставља у узнапредовалом или метастатском стадијуму (50–70%), што доводи до уобичајеног очекиваног времена преживљавања од мање од пет година након дијагнозе. Стопа петогодишњег преживљавања за пацијенте који пате од рака плућа је тек између 10 и 20% [2].

Пушење је примарни узрок свих главних врста рака плућа, што је детаљно документовано епидемиолошким студијама и што јавноздравствене институције потврђују [3–4]. У земљама Запада, преко 80% случајева рака плућа се приписује пушењу, при чему напредак у остављању пушења доприноси паду како инциденције тако и морталитета [5]. Пушење је и даље значајан глобални изазов. Доказано је да је комбинација фармаколошких и бихевиоралних терапија најделотворнији приступ престанку пушења. На успех у престанку пушења утичу различити фактори, укључујући генетске предиспозиције, појединачне карактеристике и социоекономске услове. Делотворно смањење стопа пушења и ублажавање здравствених последица које се доводе у везу с њим захтева свеобухватан приступ који спаја циљане интервенције, модерне технологије и сарадњу здравствених радника, државне управе и других актера [6].

Када се разматрају могућности за повећање петогодишње стопе преживљавања и смањење стопе смртности од рака плућа (РП), рандомизоване контролисане студије показују да скрининг на рак плућа применом нискодозне компјутерске томографије (LDCT) може да смањи смртност од рака плућа за око 20% у популацијама под високим ризиком (актуелни или бивши пушачи) [7]. У Сједињеним Америчким Државама препоруке за скрининг помоћу LDCT су уведене већ 2013. године, на основу резултата NLST [3] (Центри за контролу и превенцију болести), а ова пракса је и кључни део

## Introduction

Lung cancer continues to be a major global health and economic issue, remaining the second most frequently diagnosed cancer with 2.2 million cases, representing 11.4% of all cancer diagnoses worldwide. Lung cancer (LC) remains the leading cause of cancer-related deaths, responsible for approximately 1.8 million fatalities, or 18% of global cancer deaths [1]. Most patients are diagnosed at an advanced or metastatic stage (50–70%), leading to a typical life expectancy of less than five years post-diagnosis. The 5-year survival rate for lung cancer patients is only between 10% and 20% [2].

Tobacco smoking is the primary cause of all major types of lung cancer, as extensively documented through epidemiological studies and acknowledged by public health authorities [3–4]. In the Western world, over 80% of lung cancer cases are attributed to smoking, with advancement in smoking cessation contributing to a decline in both incidence and mortality rates [5]. Smoking remains a significant global health challenge. A combination of pharmacological and behavioral therapies has proven to be the most effective approach to smoking cessation. The success of smoking cessation is influenced by various factors, including genetic predisposition, individual characteristics, and socioeconomic conditions. Effectively reducing smoking rates and mitigating its associated health consequences requires a comprehensive approach that combines targeted interventions, modern technologies, and collaborative efforts from healthcare professionals, governments, and other stakeholders [6].

When discussing the possibilities of increasing five-year survival rates and reducing mortality rates from lung cancer (LC), randomized controlled trials show that screening for lung cancer with low-dose computed tomography (LDCT) can reduce lung cancer mortality by about 20% in high-risk populations (current or former smokers) [7]. In the USA, LDCT screening recommendations were introduced as early as 2013 based on NLST results [3] (Centers for Disease Control and Prevention), and this practice is a key part of the European Cancer Plan for 2021 [8]. In 2022, the EU Council issued recommendations lung cancer screening programs for high-risk populations aged 50–75 [9]. Implementing a screening program in Serbia requires careful planning, population selection, result management, and

Европског плана за рак за 2021. годину [8]. Током 2022. године издате су препоруке Савета Европске уније за програме скрининга рака за популације у високом ризику, старости 50–75 година [9]. Спровођење програма за скрининг у Србији захтева пажљиво планирање, одабир популације, управљање резултатима и интеграцију са програмима за остављање пушења.

Упркос напретку дијагностичких инструмената, раног скрининга, идентификације и превенције фактора ризика, упркос унапређењу системских терапија и напорима да се ублаже опасности из животне средине, рак плућа је и даље од критичног значаја за здравље на глобалном нивоу.

Циљ ове студије је:

1. Ретроспективна анализа стопа инциденције и морталитета од рака плућа стандардизована на светску популацију у Мачванском округу и Централној Србији (2003–2022);
2. Оцена делотворности здравствено-едукативних метода за спречавање и остављање пушења у Мачванском округу (2007–2019);
3. Преглед литературе о употреби дувана и излагању дуванском диму као главном фактору ризика за рак плућа, са фокусом на важност програма за престанак пушења и образложењем за спровођење скрининга на рак плућа у Мачванском округу.

## Методе

Спроведено истраживање представља ретроспективну студију у којој су коришћени подаци Регистра за рак Србије и Протокола здравствено-едукативних активности Завода за јавно здравље Шабац, са циљем да се оцене трендови инциденције и морталитета од рака плућа и делотворности здравствено-едукативних активности у вези са превенцијом пушења у Мачванском округу.

1. Преглед литературе је изведен уз коришћење база података *Web of Science*, *PubMed* и *Google Scholar*, са кључним терминима за претрагу који су укључивали енглеске речи за рак плућа, инциденцију, морталитет, пушење, пасивно пушење, скрининг и превенцију. Претраживање је обухватило системске прегледе, метаанализе, наративне прегледе, рандомизоване контролисане студије, као и званичне смернице и публикације са релевантних сајтова. Овај део студије доноси ажурирани преглед глобалне и националне ситуације у вези са раком плућа, факторима ризика и превенцијом пушења.
2. За овај део студије коришћени су подаци из Регистра за рак Србије за период 2003–2022. Стандардизоване стопе инциденције и морталитета за

integration with smoking cessation programs.

Despite advancements in diagnostic tools, early screening, identification and prevention of risk factors, improvements in systemic therapies, and efforts to mitigate environmental hazards, lung cancer remains a critical global health concern.

The aim of our study is:

1. A retrospective analysis of lung cancer incidence and mortality rates standardized on World population in the Mačva District and Central Serbia (2003–2022);
2. An evaluation of the effectiveness of health-educational methods for smoking prevention and cessation in the Mačva District (2007–2019);
3. A literature review on tobacco use and exposure to tobacco smoke as the main risk factor for lung cancer, with a focus on the importance of smoking cessation programs and the justification for implementing lung cancer screening in the Mačva District.

## Methods

The conducted research represents a retrospective study using data from the Serbian Cancer Registry, as well as from the Health-Educational Activities Protocol of the Public Health Institute of Šabac, with the aim of assessing the trend of lung cancer incidence and mortality and the effectiveness of health-educational interventions related to smoking prevention in the Mačva District.

1. A literature review was conducted using databases such as Web of Science, PubMed, and Google Scholar, with key terms including “lung cancer”, “incidence”, “mortality”, “smoking”, “secondhand smoke”, “screening” and “prevention”. The search covered systematic reviews, meta-analyses, narrative reviews, randomized controlled trials, as well as official guidelines and publications from relevant websites. This part of the study provided an updated overview of the global and national situation regarding lung cancer, its risk factors, and smoking prevention.
2. This part utilized data from the Serbian Cancer Registry for the period 2003–2022. Standardized incidence and mortality rates for lung cancer in the Mačva District and Central Serbia were analyzed using the Segi-Doll methodology for standardization according to the World Standard Population. Trends were examined using descriptive statistics and linear trend analysis, and comparisons were made using the Student's t-test for independent samples.
3. Data from the Protocol on Health-Educational Activities of the Šabac Public Health Institute (2007–2019), as well as from healthcare institutions in the Mačva District, were used to evaluate implemented activi-



рак плућа у Мачванском округу и Централној Србији су анализирани *Segi-Doll* методологијом за стандардизовање, у складу са стандардном светском популацијом. Трендови су испитани помоћу дескриптивне статистике и линеарне анализе тренда, а поређења су извршена помоћу Студентовог т-теста за независне узорке.

3. За оцењивање спроведених активности коришћени су подаци из Протокола здравствено-образовних активности Завода за јавно здравље Шабац (2007–2019), као и из здравствених установа у Мачванском округу. Спровођење програма је почело 2007. године, а подаци за године које су претходиле нису потпуни. Током пандемије COVID-19, ове активности се нису спроводиле због забране јавног окупљања. Дескриптивна статистика и анализа линеарног тренда коришћене су за анализу трендова, за шта су израчунавања извршена у MS Офис Ексел програму.

## Резултати

### 1. Епидемиологија, излагање дуванском диму и превенција рака плућа – преглед литературе

#### 1.1. Епидемиолошки показатељи проблема рака плућа

Рак плућа је водећи узрок морбидитета и морталитета од рака код мушкараца, док је код жена рангиран на другом месту и по инциденцији и по морталитету, тик након рака дојке [10]. У 2020. години процењено је да се јавило 2,2 милиона нових случајева рака плућа и 1,8 милиона смрти у вези са раком плућа, што чини око 11,4% свих случајева рака и 18,0% свих смрти од рака у свету. Стопе инциденције и морталитета за рак плућа, стандардизоване за старост, биле су 28,3 и 23,0 на 100.000, редом [11]. Рак плућа је рак који се најчешће дијагностикује и водећи је узрок смртности од рака код оба пола, како у Србији тако и глобално [10, 12].

Историјски посматрано, стопе инциденције и морталитета од рака плућа биле су приближно двапут веће код мушкараца него код жена, услед веће преваленције пушења међу мушкарцима на глобалном нивоу. Уз то, инциденција и морталитет од рака плућа су три до четири пута више у западним земљама него у земљама у развоју, где су те разлике у трендовима последица различитих стадијума епидемије пушења широм света [10, 13, 14].

Стопе инциденције и морталитета за рак плућа, стандардизоване на старост (ASR) у Србији за 2020. годину биле су међу највишим у свету. Према проценама организација *GLOBOCAN* и *WCRF International* за оба пола за 2020. годину, после Мађарске, Србија је заузела

places. The program began to be implemented in 2007, and data from previous years are incomplete. During the COVID-19 pandemic, these activities were not conducted due to the ban on public gatherings. Descriptive statistics and linear trend analysis were used to analyze trends, with calculations performed in MS Office Excel.

## Results

### 1. Epidemiology, exposure to tobacco smoke, and lung cancer prevention – literature review

#### 1.1. Epidemiological indicators of lung cancer problem

Lung cancer is the leading cause of morbidity and mortality from cancer in males, while in females, it ranks second in both incidence and mortality, just after breast cancer [10]. In 2020, there were an estimated 2.2 million new cases of lung cancer and 1.8 million deaths related to lung cancer, accounting for about 11.4% of all cancer cases and 18.0% of all cancer deaths globally. The age-standardized incidence and mortality rates for lung cancer were 28.3 and 23.0 per 100,000, respectively [11]. Lung cancer is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of cancer mortality in both sexes, both in Serbia and globally [10, 12].

Historically, the incidence and mortality rates of lung cancer have been approximately twice as high in males as in females, due to the higher prevalence of smoking among males globally. Additionally, lung cancer incidence and mortality are 3 to 4 times higher in Western countries than in developing countries, with differences in trends due to the various stages of the smoking epidemic worldwide [10, 13, 14].

The age-standardized incidence and mortality rates for lung cancer (ASR) in Serbia for 2020 were among the highest in the world. According to estimates from *GLOBOCAN* and *WCRF International* for both sexes in 2020, after Hungary, Serbia ranked second in incidence (50.1/100,000 ASR vs. 47.3/100,000) and mortality rates (42.4/100,000 ASR vs. 40.0/100,000). The age-standardized incidence rate for males in Serbia was the second highest in the world, just after Turkey (68.0 vs. 74.8/100,000), while in females, Serbia's incidence was among the top ten globally, just after Hungary, Denmark, the Netherlands, Ireland, the USA, and the UK. The age-standardized mortality rates for both males and females in Serbia are among the highest in the world; for males, it is second after Turkey (59.6 vs. 67.5/100,000), and for females, it is third, after Hungary and Denmark (23.6 vs. 30.6 and 25.7/100,000, respectively) [15].

друго место по стопама инциденције (50,1/100.000 ASR наспрам 47,3/100.000) и морталитета (42,4/100.000 ASR наспрам 40,0/100.000). Стопа инциденције стандардизована на старост за мушкарце у Србији била је друга највиша у свету, након Турске (68,0 наспрам 74,8/100.00), док је код жена стопа инциденције у Србији била међу десет највиших у свету, иза Мађарске, Данске, Холандије, Ирске, САД и Велике Британије. Стопе морталитета стандардизоване на старост и за мушкарце и за жене у Србији су међу највишима у свету; за мушкарце стопа је на другом месту иза Турске (59,6 наспрам 67,5/100.000) а за жене је на трећем месту, након Мађарске и Данске (23,6 наспрам 30,6 и 25,7/100.000, редом) [15].

Рак плућа се класификује на основу типа ћелија на ситноћелијски рак плућа (SCLC) и неситноћелијски рак плућа (NSCLC), где се NSCLC даље дели на додатне поткатегорије. Према класификацији Светске здравствене организације из 2015. године, најчешће врсте рака плућа су аденокарцином (рак жлезданих ћелија), рак сквамозелуларног епитела (SCC) и неуроендокрини канцери као што су ситноћелијски рак плућа (SCLS), карцином великих неуроендокриних ћелија (LCNEC) и карциноидни тумори. Карциноидни тумори су канцери добро диференцираних неуроендокриних ћелија (Кулчицкијевих ћелија), док SCLC настају од лоше диференцираних неуроендокриних ћелија, што доводи до брзих метастаза, лошег одговора на лечење и лоше прогнозе [16].

Већина пацијената који пате од рака плућа широм света добија дијагнозу у узнапредовалом стадијуму болести (стадијум IV), када је петогодишња стопа преживљавања обично мања од 20% у већини земаља [2]. У Европи просечна петогодишња стопа преживљавања за пацијенте са NSCLC је 15%, са значајним разликама међу земљама (од 10% у Литванији до 20% у Швајцарској) [1, 14].

У Сједињеним Америчким Државама петогодишња стопа преживљавања за пацијенте са раком плућа значајно варира у зависности од стадијума болести. За пацијенте са локализованом болешћу (стадијуми I–II) стопа преживљавања је 59,0%. Ова стопа пада на 31,7% за пацијенте са регионалном болешћу (стадијум III) и на само 5,8% за пацијенте са метастатском болешћу (стадијум IV) [17].

Стопе преживљавања за рак плућа у земљама са високим приходима показују разлике у зависности од стадијума болести, пола и хистолошког подтипа. На разлике које су пријављене у литератури могу утицати варијације у лечењу рака плућа или у претходно постојећим

Lung cancer is classified based on cell type into small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), with NSCLC further divided. According to the 2015 World Health Organization classification, the most common types of lung cancer are adenocarcinoma (cancer of glandular cells), squamous cell carcinoma (SCC), and neuroendocrine cancers such as small cell lung cancer (SCLC), large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), and carcinoid tumors. Carcinoid tumors are cancers of well-differentiated neuroendocrine cells (Kulchitsky cells), while SCLC arises from poorly differentiated neuroendocrine cells, leading to rapid metastasis, poor response to therapy, and poor prognosis [16].

Most lung cancer patients worldwide are diagnosed at an advanced stage of the disease (stage IV), when the five-year survival rate is usually less than 20% in most countries [2]. In Europe, the average five-year survival rate for patients with NSCLC is 15%, with significant differences between countries (from 10% in Lithuania to 20% in Switzerland) [1, 14].

In the United States, the five-year survival rate for lung cancer patients significantly varies depending on the stage of the disease. For patients with localized disease (stage I–II), the survival rate is 59.0%. This rate decreases to 31.7% for patients with regional disease (stage III) and drops to only 5.8% for patients with metastatic disease (stage IV) [17].

Lung cancer survival rates in high-income countries show differences based on disease stage, sex, and histological subtypes. Reported differences may be influenced by variations in lung cancer treatment or pre-existing comorbidities among patients. The reported five-year survival rate in the U.S. between 2012 and 2018 was higher compared to Europe, with higher survival rates in females compared to males for NSCLC (33% vs. 23%) and SCLC (8% vs. 6%) [18]. The higher survival rates in females compared to males can be partially explained by earlier diagnosis and differences in the histological type of lung cancer. Other explanations include a higher percentage of EGFR-positive findings, the effect of hormones on treatment response, and greater suitability for targeted therapy [19].

A retrospective longitudinal study conducted in Vojvodina included 12,055 lung cancer (LC) patients over the period from 2011 to 2020, with 69.6% male patients and 30.4% female patients. The average age at diagnosis was 64 years, with males being statistically significantly older than females (64.56 vs. 63.43 years). Smoking status showed that most patients were active smokers, with no significant gender differences, although males had a higher number of pack-years compared to females (53.37 vs.

коморбидитетима код пацијената. Пријављена петогодишња стопа преживљавања у САД у периоду од 2012. до 2018. године била је виша него у Европи, при чему је стопа преживљавања код жена била већа него код мушкараца за NSCLC (33% наспрам 23%) и SCLC (8% наспрам 6%) [18]. Више стопе преживљавања код жена у поређењу са мушкарцима могу се делимично објаснити ранијом дијагнозом и разликама у хистолошком типу рака плућа. Друга објашњења обухватају већи проценат налаза позитивних на EGFR, ефекте хормона на одговор на лечење, као и бољу подложност за циљану терапију [19].

Ретроспективна лонгитудинална студија спроведена у Војводини обухватила је 12.055 пацијената са раком плућа (РП) у периоду од 2011. до 2020. године, са 69,6% мушких и 30,4% женских пацијената. Просечна старост при дијагнози била је 64 године, при чему су мушкарци били статистички значајно старији од жена (64,56 наспрам 63,43 године). Статус употребе дувана показао је да су пацијенти, већином, активни пушачи, без значајних разлика у полу, иако је код мушкараца уочен већи број паклица-година у поређењу са женама (53,37 наспрам 36,67). Најчешћи хистолошки типови рака плућа били су аденокарцином (41,9%), сквамозелуларни карцином (30,0%) и SCLC (15,4%), при чему је код жена уочен већи проценат аденокарцинома, SCLC и карциноидних тумора, док су мушкарци чешће имали сквамозелуларни карцином. Стадијум IV је био најчешћи стадијум, заступљен у сличном проценту међу оба пола, иако су жене чешће добијале дијагнозу у ранијим стадијумима. Током периода праћења примећено је смањење свих врста канцера плућа код мушкараца, док је код жена примећен тренд пораста аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома. Аденокарцином је преовлађујући хистолошки облик рака плућа код оба пола, без обзира на пушачки статус приликом постављања дијагнозе. Значајан пораст аденокарцинома и умерен пораст сквамозелуларног карцинома код жена су у корелацији са растућом преваленцијом пушења у популацији жена у Војводини у протеклих неколико деценија [20].

Ови налази указују на значајне разлике међу половима у епидемиологији, пушачким навикама и врстама рака плућа.

## 1.2. Изложеност дуванском диму (активно и пасивно пушење)

Иако излагање факторима из животне средине и индустријским карциногенима (као што су загађење ваздуха, алкохолна пића, азбест, арсен, бензен, формалдехид, издувни гасови возила и дизел, јонизујуће

36.67). The most common histological types of lung cancer were adenocarcinoma (41.9%), squamous cell carcinoma (30.0%), and SCLC (15.4%), with females having a higher percentage of adenocarcinoma, SCLC, and carcinoid tumors, while males more frequently had squamous cell carcinoma. Stage IV was the most common stage, with similar percentages for both sexes, though females were more frequently diagnosed at earlier stages. During the follow-up period, a decrease in all types of lung cancer was observed in males, while a trend of increasing adenocarcinoma and squamous cell carcinoma was noted in females. Adenocarcinoma is the dominant histological type of lung cancer in both sexes, regardless of smoking status at diagnosis. A significant increase in adenocarcinoma and a moderate increase in squamous cell carcinoma in females correlate with the rising prevalence of smoking among the female population in Vojvodina in recent decades [20].

These findings indicate significant differences between sexes in the epidemiology, smoking habits, and types of lung cancer.

## 1. 2. Exposure to tobacco smoke (Active smoking and SHS)

Although environmental exposures and industrial carcinogens (such as outdoor air pollution, alcoholic beverages, asbestos, arsenic, benzene, formaldehyde, engine exhaust and diesel, ionizing radiation, coal as indoor emissions from households, nickel compounds, welding fumes, chromium-VI compounds, cadmium, radon, mineral oils, soot, wood dust) can also contribute to lung cancer trends, tobacco exposure remains the main risk factor for lung cancer worldwide [21]. Over 80% of lung cancer cases are associated with smoking, and progress in smoking cessation has led to a reduction in both incidence and mortality [5]. A cross-sectional analysis using data from Eurobarometer 87.1 from March 2017 in 28 EU member countries showed significant differences between countries in all smoking burden indicators. Some countries were consistently ranked high (e.g., Greece, France) or low (e.g., Ireland, United Kingdom) across all indicators, while others showed significant variations depending on the indicator used. All smoking burden indicators were lower among females and individuals without financial difficulties, although differences among indicators varied [22]. According to a 2013 study by the Institute of Public Health of Serbia, more than half of the population (52%) had smoked at some point, with the majority being daily smokers (82%). Estimates indicate that 35% of the population in Serbia currently smokes, with a higher percentage among middle-aged (25–54 years) and young people (15–24 years). The percentage of smokers among females increased from 23% in 2006 to 26% in 2013, which is likely to reduce the gender gap in mortality



зрачење, угаљ у затвореним просторима као емисије из домаћинства, једињења никла, испарења од заваривања, једињења хрома-VI, кадмијум, радон, минерална уља, чај, пиљевина) такође може да допринесе трендовима рака плућа, изложеност дуванском диму остаје главни фактор ризика за рак плућа широм света [21]. Преко 80% случајева рака плућа се доводи у везу са пушењем, а напредак у остављању пушења довео је до смањења како инциденције тако и mortalитета [5].

Анализа пресека у којој су коришћени подаци Еуробарометра 87.1 из марта 2017. године из 28 земаља чланица Европске уније показала је значајне разлике међу земљама у показатељима оптерећења пушењем. Неке земље су стално биле високо рангиране (нпр. Грчка, Француска) или ниско рангиране (нпр. Ирска, Велика Британија) у свим показатељима, док су друге показивале значајне варијације у зависности од одабраног показатеља. Сви показатељи оптерећења пушењем су били нижи код жена и појединаца без финансијских потешкоћа, иако су разлике међу показатељима варијале [22].

Према студији Института за јавно здравље Србије из 2013. године, више од половине популације (52%) је у неком тренутку пушило, при чему су већину представљали свакодневни пушачи (82%). Процене указују да 35% популације у Србији тренутно пуши, при чему је проценат већи међу средовечном (25–54 године) и млађом (15–24 године) популацијом. Процент пушача међу женама повећао се са 23% у 2006. години на 26% у 2013. години, што ће вероватно смањити разлику између полова у mortalитету од болести које се доводе у везу с пушењем [23].

Према проценама Светске здравствене организације (СЗО) за 2020. годину, преваленција пушења у Србији за оба пола била је значајно виша од европског просека (39,8% наспрам 25,3%), при чему скоро да не постоји разлика у преваленцији пушења по половима (40,5% код мушкараца наспрам 39,1% код жена) [24].

У 2019. години је широм света било 1,14 милијарди актуелних пушача (95% интервал поузданости 1,13–1,16), који конзумирају 7,41 билиона (7,11–7,74) еквивалент-цигарета. Иако се преваленција пушења значајно смањила од 1990. код оба пола (смањење од 27,5% [26,5–28,5] код особа мушког пола и 37,7% [35,4–39,9] код особа женског пола старијих од 15 година), пораст популације је довео до значајног повећања у укупном броју пушача, са 0,99 милијарди (0,98–1,00) у 1990. години. Глобално посматрано, у 2019. години, пушење је довело до 7,69 милиона (7,16–8,20) смрти и 200 милиона (185–214) изгубљених година живота прилагођених за инвалидитет, што га чини водећим фактором ризика за смрт код мушкараца (20,2% [19,3–21,1] свих смрти код мушкараца). Од 7,69 милиона смрти које се могу приписати пушењу, 6,68 милиона (86,9%)

ty from smoking-related diseases [23]. According to WHO estimates for 2020, smoking prevalence in Serbia for both sexes is significantly higher compared to the European average (39.8% vs. 25.3%), with almost no differences in smoking prevalence by gender (40.5% for males vs. 39.1% for females) [24].

In 2019, there were 1.14 billion (95% confidence interval 1.13–1.16) current smokers worldwide, consuming 7.41 trillion (7.11–7.74) cigarette equivalents. Although smoking prevalence has significantly decreased since 1990 for both sexes (a 27.5% [26.5–28.5] decrease for males and 37.7% [35.4–39.9] for females over 15 years of age), population growth has led to a significant increase in the total number of smokers from 0.99 billion (0.98–1.00) in 1990. Globally, in 2019, smoking caused 7.69 million (7.16–8.20) deaths and 200 million (185–214) years of life lost adjusted for disability, being the leading risk factor for death among males (20.2% [19.3–21.1] of all male deaths). Of the 7.69 million deaths attributable to smoking, 6.68 million (86.9%) were among current smokers [25].

Several meta-analyses and cohort studies have provided important epidemiological evidence on the association between secondhand smoke (SHS) and lung cancer in non-smokers (LCINS). A meta-analysis by Taylor et al., which included 55 studies, estimated the risk of lung cancer in non-smoking females exposed to spousal smoking in North America, Asia, and Europe, and found an overall relative risk (RR) of 1.27 (95% CI, 1.17–1.37) [26]. A recent meta-analysis showed that long-term exposure to SHS is associated with a higher risk of lung cancer (odds ratio (OR) 1.92 (1.42–2.59)) [27]. A study conducted in India found that increased SHS exposure was associated with EGFR mutations in female but not male non-smokers, suggesting a potential role of sex hormones [28, 29].

According to Eurostat Health Determinants-Tobacco Consumption (2019), about one-third of both males and females in Serbia are active smokers (32% and 28.8%, respectively). More than a quarter of students at the University of Novi Sad, aged 20 to 24, are smokers [30], while among students at the Faculty of Medicine in Novi Sad, 21.1% are smokers [31]. The Law on Protection of the Population from Exposure to Tobacco Smoke ("Official Gazette of RS", No. 30/2010) came into force in 2010 [32]. This legislation has made significant strides in creating smoke-free environments, particularly in crucial areas such as healthcare facilities, educational institutions, government buildings, and public transport. Additionally, there are specific regulations regarding smoking in indoor offices, restaurants, cafés, pubs, and bars, with designated smoking rooms required to meet strict technical standards [32].

било је код актуелних пушача [25].

Неколико метаанализа и кохортних студија донело је важне епидемиолошке доказе о повезаности између пасивног пушења (SHS) и рака плућа код непушача (LCINS). Метаанализа коју су спровели Тејлор и сарадници, која је обухватила 55 студија, процењивала је ризик од рака плућа код жена које не пуше али су изложене диму од супруга пушача, у Северној Америци, Азији и Европи, и пронашла укупни релативни ризик (PP) од 1,27 (95% CI, 1,17–1,37) [26]. Недавна метаанализа је показала да се дуготрајно излагање SHS доводи у везу са вишим ризиком од рака плућа (однос ризика (OR) 1,92 (1,42–2,59)) [27]. Студија изведена у Индији је пронашла да се повећана изложеност SHS доводи у везу са EGFR мутацијама код жена, али не и код мушкараца непушача, што указује на потенцијалну улогу полних хормона [28, 29].

Према Евростат детерминанти здравља – потрошњи дувана (2019), око једна трећина мушкараца и жена у Србији су активни пушачи (32% и 28,8%, редом). Више од половине студената Универзитета у Новом Саду, старости 20 до 24 године, су пушачи [30], док је међу студентима Медицинског факултета у Новом Саду 21,1% пушача [31]. Закон о заштити становништва од дуванског дима („Службени гласник РС”, бр. 30/2010) ступио је на снагу 2010. године [32]. Овај пропис је донео значајне помаке у стварању окружења без дима, посебно на кључним местима као што су здравствене установе, образовне установе, државне установе и органи, као и јавни превоз. Уз то, постоје специфични прописи у вези са пушењем у затвореним просторијама попут канцеларија, кафића, кафана и барова, са посебно одређеним просторијама за пушаче од којих се захтева да испуне строге техничке стандарде [32].

У свом извештају из 2016. године СЗО наводи да све земље Западног Балкана имају различите нивое прописа којима се забрањује пушење, који су примарно усмерени ка јавним затвореним просторима и рекламирању, промоцији и спонзорству дуванске индустрије. Строже политике контроле дувана могле би да доведу до смањења стопе пушења за 25–30% у року од пет година, 32–40% у року од 15 година и 38–48% у року од 40 година, у овом региону. Ове мере потенцијално могу да спрече развој незаразних болести (NCD) и превременог mortalитета на дужи рок [33].

Члан 8 Оквирне конвенције СЗО о контроли дувана (FCTC) представља модел добре праксе у заштити становништва од штетних ефеката дуванског дима. Оквирна конвенција СЗО о контроли дувана (FCTC) успешно је смањила употребу дувана на глобалном ни-

The WHO reported in 2016 that all countries in the Western Balkans had varying degrees of legislation banning smoking, primarily focusing on indoor public spaces and tobacco product advertising, promotion, and sponsorship. Stronger tobacco control policies could lead to a reduction in smoking rates by 25–30% within 5 years, 32–40% within 15 years, and 38–48% within 40 years in the region. These measures have the potential to prevent the development of non-communicable diseases (NCDs) and premature mortality in the long term [33].

Article 8 of the WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) represents a model of good practice in protecting the population from the harmful effects of tobacco smoke. The WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) has been successful in reducing tobacco use globally, saving millions of lives, despite opposition from tobacco companies. The key to its success lies in clear, evidence-based measures supported by a coordinated civil society [34].

High smoking prevalence and high rates of lung cancer incidence and mortality in Vojvodina, which are higher compared to the rest of Serbia [20], highlight the public health significance of prevention for this type of cancer, which is associated with smoking in about 80% of cases. Additionally, the degree of certain histopathological characteristics of lung cancer, such as subtypes of adenocarcinoma, SCLC, or squamous cell carcinoma, varies across different regions of Vojvodina and Serbia, which may reflect regional differences in smoking patterns, environmental exposures, and genetics [20].

### 1. 3. Tobacco smoking prevention

Tobacco smoke remains the leading preventable risk factor for mortality [35], with the highest prevalence rates observed in the European region [36]. Stronger tobacco control policies could lead to a reduction in smoking rates by 25–30% within 5 years, 32–40% within 15 years, and 38–48% within 40 years in the region [37], which could help reduce high incidence rates and stop the increasing trend in lung cancer incidence. A deeper understanding of lung cancer epidemiology and risk factors is essential for developing preventive measures and reducing the global burden of this disease [5].

Smoking cessation interventions include pharmacological therapies, behavioral therapy, and combined approaches. Pharmacological treatments, such as nicotine replacement therapy, bupropion, and varenicline, help alleviate withdrawal symptoms and reduce cravings. Behavioral therapy uses techniques such as cognitive-behavioral therapy and motivational interviewing to change smoking habits. Com-



воу, спашавајући милионе живота, упркос противљењу дуванске индустрије. Кључ њеног успеха лежи у јасним мерама заснованим на доказима, које је подржало координисано цивилно друштво [34].

Висока преваленција пушења и високе стопе инциденције и морталитета од рака плућа у Војводини, које су више у поређењу са остатком Србије [20], наглашавају јавноздравствени значај превенције ове врсте рака, који се доводи у везу са пушењем у око 80% случајева. Уз то, степен одређених хистопатолошких карактеристика рака плућа, као што су подтипови аденокарцинома, SCLC или сквамозелуларног карцинома, варира у различитим регионима Војводине и Србије, што може да одсликава регионалне разлике у обрасцима пушења, изложености у окружењу и генетике [20].

### 1.3. Превенција пушења

Дувански дим је и даље водећи превентабилни фактор ризика за морталитет [35], при чему се највише стопе преваленције уочавају у Европском региону [36]. Строже политике контроле дувана могле би да доведу до смањења стопе пушења за 25–30% у року од пет година, 32–40% у року од 15 година и 38–40% у року од 40 година у региону [37], што би могло да помогне да се смање стопе инциденције и заустави растући тренд инциденције рака плућа. Дубље разумевање епидемиологије рака плућа и фактора ризика је од кључног значаја за развој превентивних мера и смањење глобалног оптерећења овом болешћу [5].

Интервенције усмерене ка остављању пушења подразумевају фармаколошке терапије, бихејвиоралне терапије и комбиноване приступе. Фармаколошко лечење, као што су терапија замене никотина, бупропион и варениклин, помаже да се ублаже апстиненцијални симптоми и смањи жеља за пушењем. Бихејвиорална терапија користи технике као што су когнитивно-бихејвиорална терапија и мотивациони разговори да промени пушачке навике. Комбиновани приступи спајају фармаколошко лечење са бихејвиоралним техникама, доносећи свеобухватан приступ престанку пушења [6].

За успешно спровођење интервенција за престанак пушења, од кључног је значаја да се користе приступи у болницама и заједницама. У болницама, едуковање запослених и употреба технологије за праћење пушача су кључни за дугорочни успех. У заједницама, програми као што је „Храброст за престанак“ су нашироко прихваћени и веома делотворни у пружању подршке за остављање пушења [38]. Интервенције морају да буду прилагођене полу, култури и старости. Жене осећају добробит од емоционалне подршке, док мушкарци боље

бинед approaches integrate pharmacological treatments with behavioral techniques, providing a comprehensive approach to smoking cessation [6].

For the successful implementation of smoking cessation interventions, it is crucial to use approaches in hospitals and communities. In hospitals, staff education and the use of technology to monitor smokers are key to long-term results. In communities, programs like "Courage-To-Quit" demonstrate high acceptance and effectiveness in providing support for smoking cessation [38]. Interventions must be tailored to gender, culture, and age. Females may benefit from emotional support, while males respond better to targeted strategies. It is also important to consider the specific needs and motivations of different age groups to achieve successful smoking cessation. Although progress has been made, challenges include the burden on health-care workers, lack of incentives for patients, and socioeconomic disparities that affect the success of interventions [6]. Tailored strategies are needed to address these issues.

### 1. 4. Lung cancer screening: evidence, models, and implementation

The history of lung cancer screening dates back to the 1960s. The first attempt at early lung cancer diagnosis was the cytological examination of sputum, though it was unsuccessful. This was followed by studies on the use of chest radiography (X-ray) as a potential diagnostic test. However, it was only with advancements in diagnostic capabilities and the development of low-dose computed tomography (LDCT), which significantly reduced radiation doses, that conditions were created to ensure that the screening test was both safe and effective [39].

At the beginning of the 21st century, the era of randomized controlled trials (RCTs) began in the United States (NLST) and Europe (MILD, LUSI, NELSON), confirming the effectiveness of screening using LDCT [40–42]. The results of the largest and most comprehensive RCT, with around 54,000 participants (NELSON), published in 2011, showed that the use of LDCT in a high-risk population (current and former smokers with over 30 pack-years), aged 55–80 years, contributed to a 20% reduction in lung cancer mortality compared to the control group (chest X-ray), as well as a 6.7% reduction in overall mortality [40].

A decade later, results from the Italian MILD study (2019), the German LUSI study (2020), and the Dutch-Belgian NELSON study (2020) confirmed the reduction in lung cancer mortality in the group using LDCT as a screening test compared to controls (without screening) [41–44]. The results of the RCTs in Europe (NELSON study) showed that the use of LDCT contributed to a greater reduction in

реагују на циљане стратегије. Такође је важно размотрити специфичне потребе и мотивације различитих старосних група за постизање успеха у остављању пушења. Иако је начињен помак, изазови обухватају оптерећење здравствених радника, изостанак подстицаја за пацијенте и социоекономске разлике које утичу на успех интервенција [6]. Да би се одговорило на ове проблеме, потребне су посебно прилагођене стратегије.

#### 1.4. Скрининг на рак плућа: докази, модели и спровођење

Историја скрининга на рак плућа датира из шездесетих година 20. века. Први покушај постављања ране дијагнозе рака плућа заснивао се на цитолошком прегледу спутума, иако је био неуспешан. Након тога су уследиле студије о коришћењу радиографије грудног коша (рендгена) као потенцијалног дијагностичког теста. Међутим, тек са напретком дијагностичких могућности и развојем нискодозне компјутерске томографије (LDCT), која је значајно смањила дозе зрачења, стекли су се услови да се осигура да је тест за скрининг и безбедан и делотворан [39].

Почетком 21. века почело је доба рандомизованих контролисаних студија (RCT) у Сједињеним Америчким Државама (NLST) и Европи (MILD, LUSI, NELSON), које су потврдиле делотворност скрининга помоћу LDCT [40–42]. Резултати највеће и најсвеобухватније RCT са око 54.000 учесника (NELSON), која је објављена 2011. године, показали су да је употреба LDCT у популацији под високим ризиком (актуелни и бивши пушачи са преко 30 паклица-година), старости 55–80 година, допринела 20% смањењу mortalитета од рака плућа у поређењу са контролном групом (рендген плућа), као и до 6,7% смањења у укупном mortalитету [40].

Десет година касније, резултати италијанске MILD студије (2019), немачке LUSI студије (2020) и холандско-белгијске NELSON студије (2020) потврдили су смањење mortalитета од рака плућа у групи у којој је коришћен LDCT као скрининг тест у поређењу са контролама (без скрининга) [41–44]. Резултати RCT у Европи (NELSON студија) су показали да је примена LDCT допринела већем смањењу mortalитета код жена (39–61%) у поређењу са мушкарцима (26%) након периода праћења од десет година [44]. Метаанализа седам RCT (са преко 84.000 учесника) показала је да је употреба LDCT допринела смањењу mortalитета од рака плућа од 17% и 4% смањења у укупном mortalитету у поређењу са контролном групом [44].

Скрининг на рак плућа је најделотворнији код особа које су под високим ризиком, а постоји неколико приступа да се те особе идентификују. Студије NLST и

mortality for females (39–61%) compared to males (26%) after a ten-year follow-up period [44]. A meta-analysis of seven RCTs (with over 84,000 participants) showed that the use of LDCT contributed to a 17% reduction in lung cancer mortality and a 4% reduction in overall mortality compared to the control group [44].

Lung cancer screening is most effective in high-risk individuals, and there are several approaches to identifying these individuals. The NLST and NELSON studies used simple criteria: NLST included individuals aged 55–74 with a smoking history of at least 30 pack-years [40], while NELSON included individuals aged 50–74 with a history of smoking more than 15 cigarettes per day for over 25 years [44].

The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recently expanded the criteria to include individuals aged 50–80 with a smoking history of 20 pack-years [45]. Expanding the screening criteria allows a larger number of people to benefit from the screening program, including more females and individuals from minority racial or ethnic groups who may develop lung cancer despite having a lower smoking history [45–47]. Modelling analyses have shown that the application of the revised screening criteria would result in a 13.0% reduction in lung cancer mortality, compared to 9.8% based on the 2013 criteria [48].

Regarding the increase in five-year survival rates and the reduction in lung cancer (LC) mortality, the results of randomized controlled trials clearly indicate that lung cancer screening using LDCT in high-risk populations (current and former smokers) of specific age groups reduces lung cancer mortality by approximately 20% compared to the control group. Studies such as the National Lung Screening Trial (NLST) and the Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (NELSON) provide strong evidence of the effectiveness of screening in reducing lung cancer mortality [7]. With the introduction of screening in countries like the United States as early as 2013, based on the results of the NLST, recommendations for the implementation of LDCT screening for high-risk groups were formulated [3]. The European Cancer Plan of 2021, as well as the latest guidelines from the European Union Council in 2022, also support the implementation of lung cancer screening for individuals aged 50 to 75 years who belong to high-risk groups [8].

In Serbia, lung cancer is the leading cause of cancer-related death, with low survival rates, primarily due to late diagnosis. LDCT screening could significantly improve survival rates. Although lung cancer screening programs have not yet been implemented in Serbia, many European countries such as Croatia, the Czech Republic, and Poland

NELSON су користиле једноставне критеријуме: NLST је укључивала особе старости 55–74 године са историјом пушења од најмање 30 паклица-година [40], док је студија NELSON обухватила особе старости 50–74 године са историјом пушења од више од 15 цигарета дневно током више од 25 година [44].

Радна група за превентивне услуге САД (USPSTF) је недавно проширила критеријуме, тако да обухватају особе старости 50–80 година са историјом пушења од 20 паклица-година [45]. Проширење критеријума за скрининг омогућава већем броју људи да уживају добробити скрининг програма, укључујући и више жена и особа из мањинских расних или етничких група које би могле да развију рак иако имају мање интензивну историју пушења [45–47]. Анализе моделовањем су показале да би примена ревидираних критеријума за скрининг довела до 13,0% смањења mortalитета од рака плућа, у поређењу са 9,8% на основу критеријума из 2013. године [48].

Када је реч о петогодишњим стопама преживљавања и смањењу mortalитета од рака плућа (РП), резултати рандомизованих контролисаних студија јасно указују да скрининг на рак плућа помоћу LDCT у популацијама под високим ризиком (актуелни и бивши пушачи) из специфичних старосних група смањује mortalитет од рака плућа за приближно 20% у поређењу са контролном групом. Студије као што су Национална студија скрининга плућа (NLST) и холандско-белгијска Рандомизована студија скрининга на канцер плућа (NELSON) обезбедиле су снажне доказе о делотворности скрининга у смањивању mortalитета од рака плућа [7]. Са увођењем скрининга у земљама као што су Сједињене Америчке Државе већ 2013. године, на основу резултата NLST, формулисане су препоруке за спровођење скрининга помоћу LDCT за групе под високим ризиком [3]. Европски план за канцер из 2021. године, као и најновије смернице Савета Европске уније из 2022. године, такође подржавају спровођење скрининга на рак плућа за особе старости 50 до 75 година које припадају групама под високим ризиком [8].

У Србији рак плућа је водећи узрок смрти од рака, са ниским стопама преживљавања превасходно због касне дијагнозе. Скрининг помоћу LDCT би значајно побољшао стопе преживљавања. Иако програми за скрининг на рак плућа у Србији још увек нису спроведени, многе европске земље као што су Хрватска, Чешка и Пољска већ су успоставиле националне програме скрининга за ову болест [49]. Спровођење програма за скрининг у Србији захтева пажљиво планирање, одабир циљне популације, управљање резултатима и интегрисање програма за престанак пушења. Квалитет скрининга би требало обезбедити кроз стандардизова-

already have established national screening programs for this disease [49]. The implementation of a screening program in Serbia requires careful planning, selection of the target population, management of results, and integration of smoking cessation programs. The quality of screening should be ensured through standardized protocols, maintenance of equipment, training of specialists, and monitoring the performance of screening centers. The pilot project "Early Detection of Lung Cancer in Vojvodina," launched on September 20, 2020, in the South Bačka District, includes participants aged 50 to 74 years, former smokers who quit in the last 10 years, and current smokers with a history of more than 30 pack-years. In addition to lung cancer, LDCT screening also enables the detection of other cardiovascular and chronic lung diseases (such as COPD, emphysema, and pulmonary fibrosis), contributing to the effectiveness and economic justification of the program. Despite the high prevalence of smoking and the significant burden of lung cancer in Serbia, implementing LDCT screening could play a crucial role in reducing lung cancer mortality. Future studies should provide strong evidence to support the National Screening Committee in deciding on the introduction of predictive models for identifying high-risk individuals.

## **2. Analysis of lung cancer incidence and mortality rates in the Mačva district and Central Serbia, 2003–2022**

In the Mačva District (MD), from 2003 to 2022, the average incidence and mortality rates among males were  $63.8 \pm 8.0$  and  $52.6 \pm 5.7$ , respectively, while among females they were  $19.3 \pm 4.4$  and  $15.4 \pm 2.9$ , respectively. During this period, the male-to-female incidence ratio in the MD averaged 3.5 and the male-to-female mortality ratio averaged 3.5. In terms of trends, the male-to-female incidence ratio in the MD decreased from 4.5 in 2003 to 2.6 in 2022, with the average incidence rate in males being 3.5 times higher than in females. Similarly, the male-to-female mortality ratio in the MD declined from 3.2 in 2003 to 2.3 in 2021, with an average ratio of 3.5 over the 20-year period (Table 1).

In CS, from 2003 to 2022, the average incidence and mortality rates among males were  $63.5 \pm 5.1$  and  $50.0 \pm 4.0$ , respectively, while among females they were  $20.7 \pm 3.9$  and  $16.1 \pm 1.9$ , respectively. During the observed period, the male-to-female incidence ratio decreased from 3.8 in 2003 to 2.6 in 2022 (with the average incidence rate in males being 3.2 times higher than in females), while the male-to-female mortality ratio declined from 3.3 in 2003 to 2.4 in 2022 (with an average ratio of 3.2) (Table 1).

The Student's t-test results indicate no statistically significant difference in male lung cancer incidence rates be-



не протоколе, одржавање опреме, обуку специјалиста и праћење учинка скрининг центара. Пилот пројекат „Рано откривање рака плућа у Војводини“ покренут је 20.9.2020. године у Јужнобачком округу и обухватио је учеснике старости 50 до 74 године, бивше пушаче који су престали да пуше у последњих 10 година и актуелне пушаче са историјом од више од 30 паклица-година. Уз рак плућа, скрининг помоћу LDCT такође омогућава детекцију других кардиоваскуларних и хроничних болести плућа (као што су ХОБП, емфизем и плућна фиброза), што доприноси делотворности и економској оправданости програма. Упркос високој преваленцији пушења и значајном оптерећењу од рака плућа у Србији, имплементација LDCT скрининга могла би да одигра кључну улогу у смањењу морталитета од рака плућа. Будуће студије би требало да обезбеде снажне доказе којима би се подржала Национална комисија за скрининг у одлучивању о увођењу предиктивних модела за идентификацију појединаца под високим ризиком.

## 2. Анализа инциденције и морталитета од рака плућа у Мачванском округу и Централној Србији за период 2003–2022.

У Мачванском округу (МО), од 2003. до 2022. године, просечне стопе инциденције и морталитета код мушкараца биле су  $63,8 \pm 8,0$  и  $52,6 \pm 5,7$ , редом, док су код жена износиле  $19,3 \pm 4,4$  и  $15,4 \pm 2,9$ , редом. Током овог периода, однос инциденције код мушкараца и жена у МО био је у просеку 3,5, а и однос морталитета код мушкараца и код жена је просечно био 3,5. Када је реч о трендовима, однос инциденција код мушкараца и код жена у МО смањило се са 4,5 у 2003. години на 2,6 у 2022. години, при чему је просечна стопа инциденције код мушкараца била 3,5 пута већа него код жена. Слично томе, однос морталитета код мушкараца и код жена у МО је опао са 3,2 у 2003. години на 2,3 у 2021. години, при чему је просечан однос у току двадесетогодишњег периода био 3,5 (табела 1).

У ЦС, од 2003. до 2022. године, просечне стопе инциденције и морталитета код мушкараца биле су  $63,5 \pm 5,1$  и  $50,0 \pm 4,0$ , редом, док су код жена биле  $20,7 \pm 3,9$  и  $16,1 \pm 1,9$ , редом. Током посматраног периода, однос инциденција код мушкараца и код жена смањило се са 3,8 у 2003. години на 2,6 у 2022. години (при чему је просечна стопа инциденције код мушкараца била 3,2 пута већа него код жена), док је однос морталитета код мушкараца и код жена пао са 3,3 у 2003. години на 2,4 у 2022. години (са просечним односом од 3,2) (табела 1).

Резултати Студентовог т-теста указују да не постоји статистички значајна разлика у стопама инциденције рака плућа код мушкараца између Мачванског округа и Централне Србије ( $p=0,885$ ) или у стопама инциден-

tween the Mačva District and Central Serbia ( $p=0.885$ ) or in female lung cancer incidence rates ( $p=0.365$ ). Similarly, there is no significant difference in male ( $p=0.116$ ) and female lung cancer mortality rates ( $p=0.350$ ) between the two regions.

ције рака плућа код жена ( $p=0,365$ ). Слично томе, не постоји значајна разлика у морталитету од рака плућа код мушкараца ( $p=0,116$ ) и жена ( $p=0,350$ ) између ова два региона.

**Табела 1.** Просечан двадесетогодишњи тренд стопа инциденције и морталитета од рака плућа, стандардизованих за старост, међу мушкарцима и женама у Мачванском округу (МО) и Централној Србији (ЦС) у периоду 2003–2022.

**Table 1.** Average 20-year trend of age-standardized incidence and mortality rates of lung cancer among males and females in the Mačva District (MD) and Central Serbia (CS), 2003–2022

Година Year	Инциден- ција код мушкара- ца, ЦС <i>Incidence males CS</i>	Инциден- ција код жена, ЦС <i>Incidence females CS</i>	Однос инци- денција М:Ж, ЦС <i>M:F incidence ratio CS</i>	Инци- денција код му- шкараца, МО <i>Incidence males MD</i>	Инци- денција код жена, МО <i>Incidence females MD</i>	Однос инци- денција М:Ж, МО <i>M:F incidence ratio MD</i>	Морта- литет код мушка- раца, ЦС <i>Mortality males CS</i>	Морта- литет код жена, ЦС <i>Mortality females CS</i>	Однос морта- литета М:Ж, ЦС <i>M:F mortality ratio CS</i>	Морта- литет код мушка- раца, МО <i>Mortality males MD</i>	Морта- литет код жена, МО <i>Mortality females MD</i>	Однос морта- литета М:Ж, МО <i>M:F mortality ratio MD</i>
2003.	63,6	16,7	3,8	54,3	12,1	4,49	47,1	14,4	3,3	41,5	13,1	3,2
2004.	63,8	18,3	3,5	73,4	17,8	4,12	49,0	12,6	3,9	54,9	10,3	5,3
2005.	58,9	15,6	3,8	56,6	14,2	3,99	50,5	12,6	4,0	52,9	12,5	4,2
2006.	61,0	15,1	4,0	72,4	16,0	4,53	52,5	13,8	3,8	58,8	14,2	4,1
2007.	57,3	15,4	3,7	86,0	17,5	4,91	52,9	13,1	4,0	51,6	10,9	4,7
2008.	61,4	18,8	3,3	64,5	14,1	4,57	54,2	14,9	3,6	56,3	15,3	3,7
2009.	69,9	18,7	3,7	71,5	20,2	3,54	53,9	16,0	3,4	54,8	11,4	4,8
2010.	65,1	18,9	3,4	68,8	14,2	4,85	54,4	15,9	3,4	62,0	17,2	3,6
2011.	75,7	18,9	4,0	64,3	20,4	3,15	51,7	16,0	3,2	52,4	16,5	3,2
2012.	65,0	18,2	3,6	61,2	20,0	3,06	51,6	17,1	3,0	56,6	15,5	3,7
2013.	55,9	19,0	2,9	53,9	17,0	3,17	52,2	16,7	3,1	56,5	17,5	3,2
2014.	53,7	18,7	2,9	66,6	18,6	3,58	51,5	17,3	3,0	56,3	16,5	3,4
2015.	57,0	22,4	2,5	57,0	15,6	3,65	51,3	17,3	3,0	53,3	15,1	3,5
2016.	65,5	24,5	2,7	58,6	20,6	2,84	51,8	17,4	3,0	59,4	18,7	3,2
2017.	66,9	27,9	2,4	56,5	21,2	2,67	50,3	18,7	2,7	47,3	20,0	2,4
2018.	65,4	25,1	2,6	56	26,9	2,08	51,2	19,0	2,7	52,7	16,7	3,2
2019.	67,7	25,9	2,6	67,8	28,1	2,41	48,6	18,8	2,6	50,9	18,9	2,7
2020.	64,9	25,8	2,5	58,4	24,3	2,40	45,4	17,3	2,6	50,6	18,1	2,8
2021.	66,7	24,3	2,7	59,9	21,8	2,75	41,1	16,9	2,4	41,3	17,8	2,3
2022.	64,3	25,0	2,6	68,3	25,9	2,64	39,0	16,5	2,4	41,5	11,0	3,8
<b>Просеч- на вред- ност Average</b>	63,5	20,7	3,2	63,8	19,3	3,5	50,0	16,1	3,2	52,6	15,4	3,5
<b>СД SD</b>	5,1	3,9	0,6	8,0	4,4	0,9	4,0	1,9	0,5	5,7	2,9	0,8

У Мачванском округу стопа инциденције рака плућа код жена показала је значајан пораст од 3,1% годишње ( $R^2=0,64$ ), док се стопа морталитета повећавала за 0,9% годишње ( $R^2=0,64$ ). Слични трендови су примећени у Централној Србији, где је стопа инциденције код жена расла за 2,8% годишње ( $R^2=0,78$ ) а стопа морталитета расла је за 1,7% годишње ( $R^2=0,68$ ) (графикони 1 и 2).

Код мушкараца у Мачванском округу, и стопа инциден-

In the Mačva District, the lung cancer incidence rate among women showed a significant increase of 3.1% per year ( $R^2=0.64$ ), while the mortality rate increased by 0.9% per year ( $R^2=0.64$ ). Similar trends were observed in Central Serbia, where the incidence rate among women increased by 2.8% per year ( $R^2=0.78$ ), and the mortality rate increased by 1.7% per year ( $R^2=0.68$ ) (Charts 1 and 2).

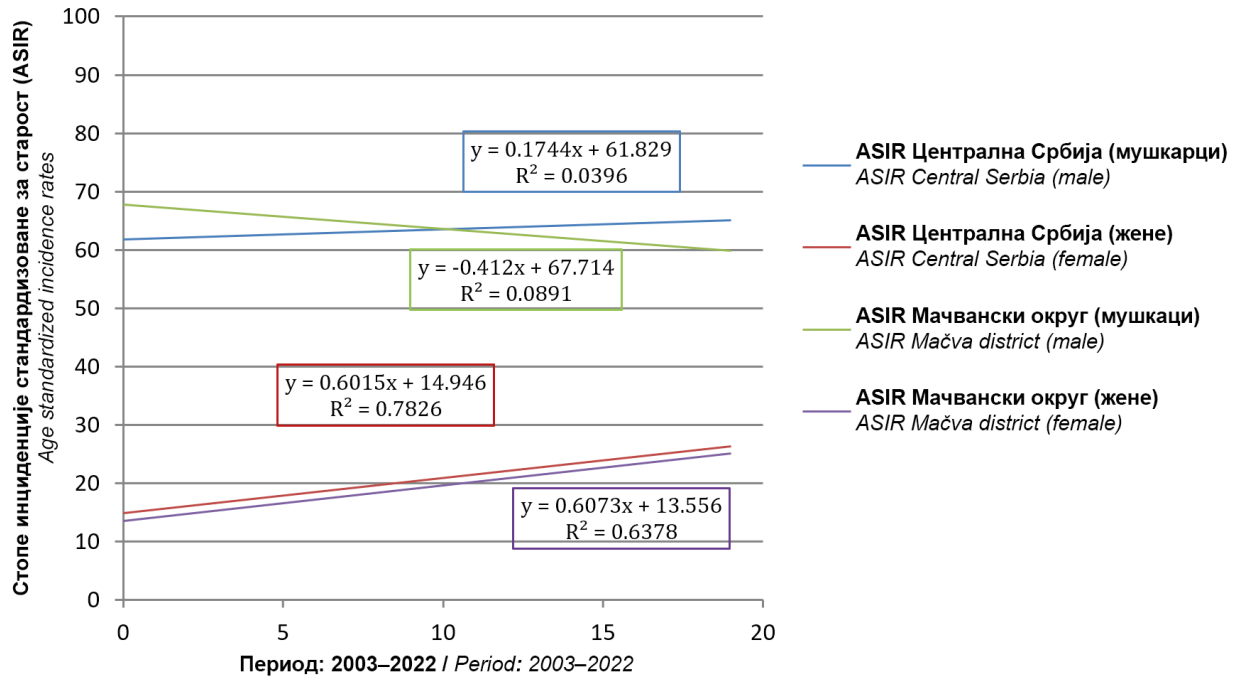
Among men in the Mačva District, both lung cancer incidence and mortality rates showed a slight decrease of

ције и стопа mortalитета од рака плућа показивале су благо смањење од 0,6% годишње ( $R^2=0,09$  и  $R^2=0,11$ , редом). У Централној Србији, стопа инциденције рака плућа код мушкараца показала је благи пораст од 0,3% годишње ( $R^2=0,04$ ), док се стопа mortalитета смањивала за 0,8% годишње ( $R^2=0,29$ ) (графикони 1 и 2).

0.6% per year ( $R^2=0.09$  and  $R^2=0.11$ , respectively). In Central Serbia, the incidence rate among men showed a slight increase of 0.3% per year ( $R^2=0.04$ ), while the mortality rate decreased by 0.8% per year ( $R^2=0.29$ ) (Charts 1 and 2).

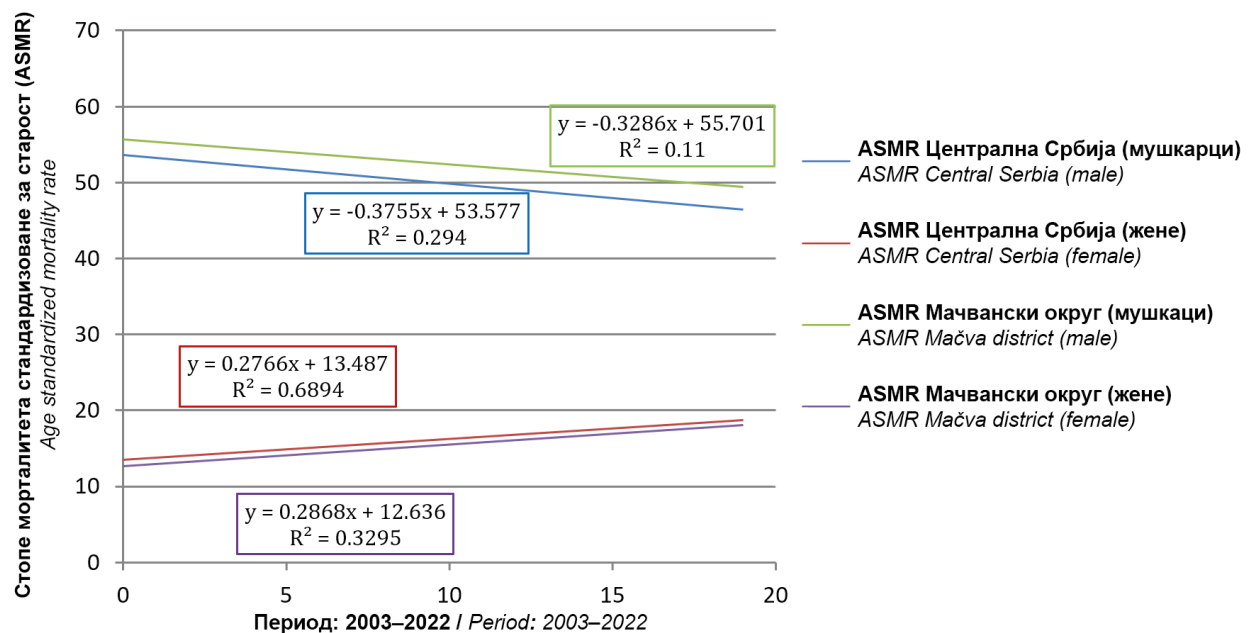
**Графикон 1.** Трендови стопа инциденције стандардизованих за старост (ASIR) за рак плућа код мушкараца и жена у Мачванском округу и Централној Србији у периоду 2003–2022.

**Chart 1.** Trends of age-standardized incidence rates (ASIR) of lung cancer among males and females in the Mačva district and Central Serbia, 2003–2022



**Графикон 2.** Трендови стопа mortalитета стандардизованих за старост (ASMR) за рак плућа код мушкараца и жена у Мачванском округу и Централној Србији у периоду 2003–2022.

**Chart 2.** Trends of age-standardized mortality rates (ASMR) of lung cancer among males and females in the Mačva district and Central Serbia, 2003–2022





**3. Анализа и оцена метода за превенцију пушења и метода промоције здравља за остављање пушења у Мачванском округу (МО) у периоду 2010–2019.**

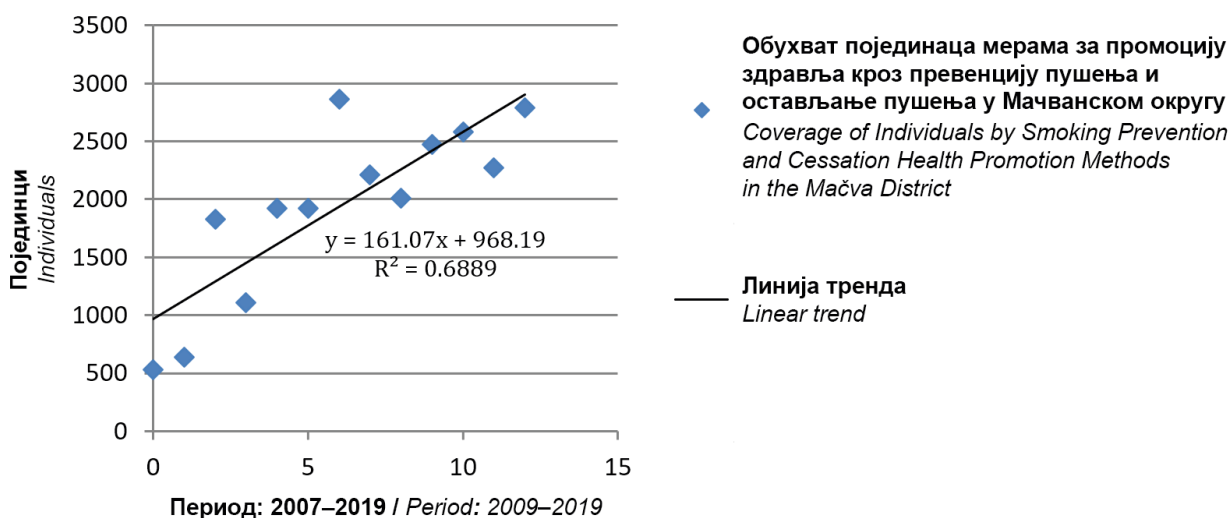
У периоду од 2007. до 2019. године имплементиране су превентивне мере за остављање пушења (предавања, појединачне и групне здравствено-едукативне активности), које су допрле до 25.150 особа. Покривеност је порасла за 8,3% по години ( $R^2=0,69$ ), са 529 појединаца 2007. године на 2790 појединаца 2019. године (графикон 3).

**Графикон 3.** Обухват појединаца мерама за превенцију пушења и промоцију здравља кроз остављање пушења у Мачванском округу (МО) у периоду 2007–2019.

**3. Analysis and evaluation of smoking prevention and cessation health promotion methods in the Mačva district (MD), 2010–2019**

During the period from 2007 to 2019, preventive measures for smoking cessation (lectures, individual, and group health education activities) were implemented, reaching 25,150 individuals. Coverage increased by 8.3% per year ( $R^2=0.69$ ), from 529 individuals in 2007 to 2,790 individuals in 2019 (Chart 3).

**Chart 3.** Coverage of individuals by smoking prevention and cessation health promotion in the Mačva District (2007–2019)



**Дискусија**

Наша студија наглашава значајан пораст стопа инциденције и морталитета од рака плућа код жена у Мачванском округу (3,1% и 0,9% годишње, редом) и Централној Србији (2,8% и 1,7% годишње). Насупрот томе, стопе код мушкараца показују благи пад или стагнацију. Сужавање односа стопа инциденције и морталитета код мушкараца и код жена наглашава растуће оптерећење раком плућа код жена. Ови трендови наглашавају хитну потребу за циљаним напорима у промоцији здравља, посебно стратегијама које би биле специфично прилагођене према полу, како бисмо се позабавили растућим стопама код жена.

Рак плућа је једна од најчешће постављаних дијагноза и један од водећих узрока морталитета од рака у Републици Србији [12, 13]. Према подацима Регистра за рак Србије, у 2001. години дијагностиковано је 6954 нових случајева рака плућа, и дошло је до 4608 смртних исхода, што чини рак плућа водећим узроком како морбидитета (16,6%) тако и морталитета (23,1%) за оба пола [12]. Рак плућа је одговоран за 25% свих смрти у

**Discussion**

Our study highlights a significant increase in lung cancer incidence and mortality rates among women in the Mačva District (3.1% and 0.9% annually, respectively) and Central Serbia (2.8% and 1.7% annually). In contrast, rates among men show slight declines or stagnation. The narrowing male-to-female ratio in incidence and mortality underscores the growing burden of lung cancer among women. These trends emphasize the urgent need for targeted health promotion efforts, particularly gender-specific strategies, to address the rising rates among women.

Lung cancer is one of the most commonly diagnosed cancers and the leading cause of cancer-related mortality in the Republic of Serbia [12, 13]. According to data from the Cancer Registry of Serbia, in 2021, 6,954 new cases of lung cancer were diagnosed, and 4,608 deaths occurred, making lung cancer the leading cancer in both morbidity (16.6%) and mortality (23.1%) for both sexes [12]. Lung cancer deaths account for 25% of all cancer-related deaths in the country, which is higher than deaths from colorectal cancer, breast cancer, and cervical cancer combined.

вези са раком у земљи, што је више него број смрти од колоректалног канцера, рака дојке и рака грлића материце заједно. Стопе инциденције стандардизоване на старост за рак плућа у Србији биле су 68,5/100.000 за мушкарце и 26,7/100.000 за жене 2021. године, док су стопе морталитета биле 42,9/100.000 код мушкараца и 18,3/100.000 код жена [12]. Стопе морбидитета и морталитета за рак плућа у Србији су међу највишим у свету [5, 15] и расту већ деценијама, посебно код жена [12, 13, 50]. Ови резултати наглашавају потребу за унапређеним напорима за превенцију пушења и увођењем програма скрининга за популације под високим ризиком, како бисмо се позабавили растућим стопама рака плућа, посебно међу женама у Централној Србији. Глобално, стопе инциденције и морталитета од рака плућа су обично двоструко веће код мушкараца него код жена, али је у Мачванском округу тај однос три пута већи. Међутим, важно је имати у виду да однос стопа инциденције и морталитета међу мушкарцима и женама варира по регионима [10].

Изложеност дуванском диму је и даље најзначајнији фактор ризика за рак плућа глобално, јер је фактор у развоју преко 80% случајева [5]. У претходне две деценије дошло је до значајног пораста у стопама инциденције рака плућа код жена, при чему је он скочио са четвртог места 2003. године [51] на друго место 2021. године [52], и у Централној Србији и у Мачванском округу, што би могло да указује на повећану преваленцију употребе дувана међу женама. У Србији, преваленција пушења је и даље на високом нивоу, при чему 35% популације тренутно пуши, а проценат жена пушача се повећао са 23% у 2006. години на 26% у 2013. години [23]. Од 2007. до 2019. године у МО, иницијативе за остављање пушења, укључујући предавања и индивидуалне и групне образовне активности, допрле су до 25.150 особа, при чему се покривеност повећала за 8,3% по години, са 529 у 2007. години на 2790 у 2019. години. Одсуство студија које конкретно истражују однос између пушења и рака плућа у овом региону наглашава хитну потребу за добро осмишљеном епидемиолошком студијом која би обухватила не само активно и пасивно пушење, већ и друге факторе из животне средине. Таква студија би обезбедила вредне увиде у регионалне специфичности и омогућила боље разумевање начина на које обрасци пушења, изложеност из окружења и генетски фактори ступају у интеракцију доводећи до виших стопа рака плућа у Мачванском округу. Имајући у виду да излагање факторима из животне средине, као што су горива на бази биомасе, арсен, радон, индустријски карциногени и загађење ваздуха, такође игра значајну улогу у инциденцији рака плућа, од кључног је значаја да се ови фактори размотре у предложеном истражи-

The age-standardized lung cancer incidence rates in Serbia for 2021 were 68.5/100,000 for men and 26.7/100,000 for women, while the mortality rates were 42.9/100,000 for men and 18.3/100,000 for women [12]. The morbidity and mortality rates for lung cancer in Serbia are among the highest in the world [5, 15] and have been rising over the past decades, particularly among women [12, 13, 50]. The findings highlight the need for enhanced smoking prevention efforts and the introduction of screening programs for high-risk populations to address the increasing lung cancer rates, particularly among women, in Central Serbia. Globally, lung cancer incidence and mortality rates are typically twice as high in men as in women, but in the Mačva District, this ratio is three times higher. However, it is important to note that the male-to-female ratio in incidence and mortality varies by region [10].

Tobacco smoke exposure remains the most significant risk factor for lung cancer globally, contributing to over 80% of cases [5]. In the past two decades, there has been a significant increase in lung cancer incidence rates among women, rising from fourth place in 2003 [51] to second place in 2021 [52], both in Central Serbia and the Mačva District, which may indicate an increased prevalence of tobacco use among women. In Serbia, smoking prevalence remains high, with 35% of the population currently smoking, and the percentage of female smokers has increased from 23% in 2006 to 26% in 2013 [23]. From 2007 to 2019 in the MD, smoking cessation initiatives, including lectures and individual and group health education activities, reached 25,150 individuals, with coverage increasing by 8.3% per year, from 529 in 2007 to 2,790 in 2019. The absence of studies specifically investigating the relationship between smoking and lung cancer in this region highlights the urgent need for a well-designed epidemiological study that would encompass not only active and passive smoking but also other environmental factors. Such a study would provide valuable insights into regional specificities and allow for a better understanding of how smoking patterns, environmental exposures, and genetic factors interact to influence lung cancer rates in the Mačva District. Given that environmental exposures—such as biomass fuels, arsenic, radon, industrial carcinogens, and air pollution—also play significant roles in lung cancer incidence, it is crucial to consider these factors in the proposed research. Moreover, histopathological characteristics of lung cancer, such as adenocarcinoma subtypes, SCLC, and squamous cell carcinoma, may differ in Serbia, potentially reflecting regional differences in smoking patterns, environmental exposures, and genetics [20]. By addressing these gaps in the current research, the study could inform more effective prevention and control strategies tailored to the specific needs of the population in this part of Serbia.

вању. Штавише, хистопатолошке карактеристике рака плућа, као што су подтипови аденокарцинома, SCLC и сквамозелуларног карцинома, могу да се разликују у Србији, што потенцијално одсликава регионалне разлике у обрасцима пушења, изложености факторима из животне средине и генетици [20]. Бављењем овим јазовима у истраживању, студија би могла да служи као основ за делотворније стратегије превенције и контроле, посебно прилагођене потребама популације у овом делу Србије.

Да би се ублажио утицај пушења на јавно здравље у Маџванском округу и Централној Србији, од кључног значаја су проширивање програма за превенцију пушења и увођење скрининга за рак плућа за високоризичне популације. Особе старости 50 до 74 године, бивши пушачи који су престали да пуше пре  $\leq 10$  година, или актуелни пушачи са историјом пушења од  $\geq 30$  паклица-година или  $\geq 20$  паклица-година са додатним факторима ризика, као што је ХОБП, понављане упале плућа у одраслом добу, други малигнитети или породична историја рака плућа или излагања карциногенима из животне средине, требало би да буду обухваћене скринингом помоћу LDCT. Студија спроведена у Србији показује да се пацијенти са позитивним налазима (RADS 4 плућа – сумњив и веома сумњив) у оквиру програма скрининга за рак плућа најчешће откривају у раним стадијумима болести [53]. Скрининг на рак плућа помоћу нискодозне СТ значајно повећава постављање раних дијагноза [54], што побољшава шансе за преживљавање.

Бављење додатним факторима ризика, посебно оним превалентним у домаћинствима у којима су жене диспропорционално изложене услед својих традиционалних улога, такође је од критичног значаја. Ови начини излагања обухватају загађење ваздуха у затвореним просторијама од горива за кување и грејање, као и пасивно пушење. Бављење овим факторима окружења и бихејвиоралним ризицима, заједно са напорима за превенцију пушења, кључно је за смањење растућег оптерећења раком плућа код жена и унапређење јавноздравствених исхода. Штавише, спровођење скрининга за рак плућа за популације под високим ризиком помоћу LDCT могло би значајно да унапреди рано откривање и стопе преживљавања.

## Закључак

У току последње две деценије стопе инциденције и морталитета од рака плућа код мушкараца показале су тренд смањења, док су стопе инциденције и морталитета код жена и даље у порасту.

To mitigate the impact of smoking on public health in the Mačva District and Central Serbia, expanding smoking prevention programs and introducing lung cancer screening for high-risk populations are essential. Individuals aged 50 to 74 years, former smokers who quit  $\leq 10$  years ago, or current smokers with a smoking history of  $\geq 30$  pack-years, or  $\geq 20$  pack-years with additional risk factors, such as COPD, recurrent pneumonia in adulthood, other malignancies, a family history of lung cancer, or exposure to environmental carcinogens, should be included in lung cancer screening using LDCT. A study conducted in Serbia shows that patients with positive findings (Lung RADS 4 – suspicious and highly suspicious) in the lung cancer screening program are most commonly detected in the early stages of the disease [53]. Lung cancer screening with low-dose CT significantly increases early-stage diagnoses [54], thus improving survival chances.

Addressing additional risk factors, particularly those prevalent in households where women are disproportionately exposed due to their traditional roles, is also critical. These include exposure to indoor air pollution from cooking and heating fuels, as well as second-hand smoke. Tackling these environmental and behavioral risks, alongside smoking prevention efforts, is crucial for reducing the growing burden of lung cancer among women and improving public health outcomes. Moreover, implementing lung cancer screening for high-risk populations using LDCT could significantly enhance early detection and survival rates.

## Conclusion

During the last two decades, lung cancer incidence and mortality rates among males have shown a decreasing trend, while incidence rates among females continue to increase.

Due to the observed increasing trends in lung cancer incidence among women, it is essential to reduce the prevalence of smoking in the female population and promote lung cancer screening using LDCT in Serbia. Further improvements in the Serbian cancer registry are necessary to enhance lung cancer surveillance and follow-up prior to the implementation of a nationwide lung cancer screening program.



Услед уоченог тренда раста инциденције рака плућа међу женама, од суштинског је значаја да се смањи преваленција пушења у женској популацији и промовише скрининг на рак плућа помоћу LDCT у Србији. Даља унапређења Регистра за рак Србије су неопходна како би се унапредио надзор и праћење над раком пре имплементације програма за скрининг на рак плућа на националном нивоу.

#### Конфликт интереса

Аутори изјављују да је истраживање спроведено у одсуству било каквог комерцијалног или финансијског односа који би се могао тумачити као конфликт интереса.

#### Финансирање

Спровођење ове студије и/или припрема текста нису финансирани.

#### Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

#### Funding

No funding has been received for the conduct of this study and/or preparation of this manuscript.

## Литература / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Bi JH, Tuo JY, Xiao YX, Tang DD, Zhou XH, Jiang YF, et al. Observed and relative survival trends of lung cancer: A systematic review of population-based cancer registration data. *Thorac Cancer.* 2024; 15(2):142–51. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15170>.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lung Cancer Risk Factors. [Internet] Atlanta (GA):CDC [cited 2024 May 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/lung-cancer/risk-factors/>
4. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. 5, Cancer. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53010/>
5. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2021; 25(1):45–52. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829>.
6. Onwuzo CN, Olukorode J, Sange W, Orimoloye DA, Udojike C, Omoragbon L, et al. A Review of Smoking Cessation Interventions: Efficacy, Strategies for Implementation, and Future Directions. *Cureus.* 2024; 16(1):e52102. <https://doi.org/10.7759/cureus.52102>.
7. World Economic Forum. Urgent coordinated global action on lung cancer [Internet]. Geneva: World Economic Forum; 2022. Available from: [https://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Urgent\\_Coordinated\\_Global\\_Action\\_on\\_Lung\\_Cancer\\_2022.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Urgent_Coordinated_Global_Action_on_Lung_Cancer_2022.pdf)
8. European Commission. Europe's beating cancer plan [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2021. Available from: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf)
9. Council of the European Union. Relativa al Rafforzamento Della Prevenzione Attraverso L'individuazione Precoce: Un Nuovo Approccio dell'UE allo Screening dei Tumori. [Strengthening Prevention Through Early Detection: A New EU Approach to Cancer Screening]. Italian

10. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
11. Li C, Lei S, Ding L, Xu Y, Wu X, Wang H, Zhang Z, Gao T, Zhang Y, Li L. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality. *Chin Med J (Engl).* 2023; 136(13):1583–90. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002529>.
12. Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic Batut", Miljus D, Zivkovic S, Bozic Z. Malignant Tumours in Republic of Serbia 2021 [Internet]. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2023. [cited 2024 May 2] Available from: [www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriURepubliciSrbiji2021.pdf](http://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriURepubliciSrbiji2021.pdf)
13. Cavic M, Kovacevic T, Zaric B, Stojiljkovic D, Korda NJ, Rancic M, et al. Lung Cancer in Serbia. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(7):867–72. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.04.010>.
14. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20(9):624–39. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00798-3>.
15. World Cancer Research Fund. Lung cancer statistics [Internet]. London: World Cancer Research Fund International. [cited 2024 May 2] Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/>
16. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9):1243–60. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>.
17. National Cancer Institute (US), Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer statistics review, 1975–2017 [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2017/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/index.html).
18. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2024 [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2024. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf>.
19. Rodriguez-Lara V, Hernandez-Martinez JM, Arrieta O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J Thorac Dis.* 2018; 10(1):482–97. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.61>.
20. Djekic Malbasa J, Kovacevic T, Zaric B, Dugandzija T, Nikolin B, Radovanovic D, et al. Decade of lung cancer in Serbia: tobacco abuse and gender differences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27(7):3105-16. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_202304\\_31945](https://doi.org/10.26355/eurev_202304_31945).
21. Cani M, Turco F, Butticiè S, Vogl UM, Buttigliero C, Novello S, et al. How Does Environmental and Occupational Exposure Contribute to Carcinogenesis in Genitourinary and Lung Cancers? *Cancers (Basel).* 2023; 15(10):2836. <https://doi.org/10.3390/cancers15102836>.
22. Teshima A, Laverty AA, Filippidis FT. Burden of current and past smoking across 28 European countries in 2017: A cross-sectional analysis. *Tob Induc Dis.* 2022; 20:56. <https://doi.org/10.18332/tid/149477>.
23. Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut". Boricic K, Vasic M, Grozdanov J, Gudelj Rakic J, Zivkovic Sulović M, Jacović Knezevic N, et al. Results of the national health survey of the Republic of Serbia 2013 [Internet]. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2014. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/2013SerbiaHealthSurvey.pdf>
24. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025 [Internet]. Fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240039322>.
25. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021; 397(10292):2337–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01169-7). Erratum in: *Lancet.* 2021; 397(10292):2336. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01282-4).
26. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(5):1048–59. <https://doi.org/10.1093/ije/dym158>.

27. Wang YT, Hu KR, Zhao J, Ai FL, Shi YL, Wang XW, et al. The Association between Exposure to Second-Hand Smoke and Disease in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Environ Sci.* 2023; 36(1):24–37. <https://doi.org/10.3967/bes2023.003>.
28. Soo RA, Kubo A, Ando M, Kawaguchi T, Ahn MJ, Ou SI. Association Between Environmental Tobacco Smoke Exposure and the Occurrence of EGFR Mutations and ALK Rearrangements in Never-smokers With Non-Small-cell Lung Cancer: Analyses From a Prospective Multinational ETS Registry. *Clin Lung Cancer.* 2017; 18(5):535–42. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.005>.
29. Gaur P, Bhattacharya S, Kant S, Kushwaha RAS, Singh G, Pandey S. EGFR Mutation Detection and Its Association With Clinicopathological Characters of Lung Cancer Patients. *World J Oncol.* 2018; 9(5-6):151–5. <https://doi.org/10.14740/wjon1167>.
30. Bokan D, Bokan D, Rakić D, Budakov N. Prevalence of tobacco smoking among students of the University of Novi Sad. *South Eastern Europe Health Sciences Journal.* 2012; 2(2), 94–99.
31. Ilic M, Grujicic M, Novakovic B, Vrkatic A, Lozanov-Crvenkovic Z. Cigarette Smoking among Medical Students from the Western Balkan. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(5):3055. <https://doi.org/10.3390/ijerph19053055>.
32. Zakon o zaštiti stanovništva od izloženosti duvanskom dimu. [Law on the Protection of the Population from Exposure to Tobacco Smoke]; Službeni glasnik RS, br. 30/2010 [Official Gazette of RS, no. 30/2010]. Serbian
33. World Health Organization. Tobacco control fact sheet – South-Eastern European countries [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. Available from: <https://www.euro.who.int/en/countries/bosnia-and-herzegovina/publications/fact-sheet-tobacco-control-south-eastern-european-countries>
34. Cohen JE, Myers ML, Ahluwalia IB. WHO Framework Convention on Tobacco Control Learnings. *Health Secur.* 2023; 21(5):428–29. <https://doi.org/10.1089/hs.2023.0094>.
35. Zhang EW, Shepard JO, Kuo A, Chintanapakdee W, Keane F, Gainor JF, et al. Characteristics and Outcomes of Lung Cancers Detected on Low-Dose Lung Cancer Screening CT. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021; 30(8):1472–79. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1847>.
36. Janssen F, El Gewily S, Bardoutsos A. Smoking epidemic in Europe in the 21st century. *Tob Control.* 2021 Sep; 30(5):523–9. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055658>.
37. World Health Organization, Regional Office for Europe. Tobacco control fact sheet – South-Eastern European countries [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378620/WHO-EURO-2016-10473-50245-75744-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
38. Asvat Y, Cao D, Africk JJ, Matthews A, King A. Feasibility and effectiveness of a community-based smoking cessation intervention in a racially diverse, urban smoker cohort. *Am J Public Health.* 2014; 104 Suppl 4(Suppl 4):S620–7. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302097>
39. Sharma D, Newman TG, Aronow WS. Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions. *Arch Med Sci.* 2015; 11(5):1033–43. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.54859>.
40. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>.
41. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019; 30(7):1162–69. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>.
42. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer.* 2020; 146(6):1503–13. <https://doi.org/10.1002/ijc.32486>.
43. de Koning HJ, van der Aalst CM, ten Haaf K, Oudkerk M. PL02.05 - Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018; 13(10):S185. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.012>
44. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020; 382(6):503–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>.



45. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325:962–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>.
46. Colson YL, Shepard JO, Lennes IT. New USPSTF Guidelines for Lung Cancer Screening: Better but Not Enough. *JAMA Surg.* 2021; 156(6):513–14. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0242>.
47. Potter AL, Bajaj SS, Yang C-FJ. The 2021 USPSTF lung cancer screening guidelines: a new frontier. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 689–91. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00210-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00210-1).
48. Meza R, Jeon J, Toumazis I, ten Haaf K, Cao P, Bastani M, et al. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: a collaborative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021. (Evidence Syntheses, No. 198). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568586/>
49. Kauczor HU, von Stackelberg O, Nischwitz E, Chorostowska-Wynimko J, Hierath M, Mathonier C, et al. Strengthening lung cancer screening in Europe: fostering participation, improving outcomes, and addressing health inequalities through collaborative initiatives in the SOLACE consortium. *Insights Imaging.* 2024; 15(1):252. <https://doi.org/10.1186/s13244-024-01814-5>.
50. Srecković M, Dugandzija T, Kuzmanovic P, Capo N, Jovanovic Z, Djekic Malbasa J. Trends in lung cancer incidence and mortality, and gender disparities in Central Serbia from 2000 to 2019. 100 Years of the Institute of Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanovic Batut”, International Congress Public Health – Achievements and Challenges; 2024; Belgrade, Serbia. p. 190. <https://doi.org/10.5937/BatutPHCO24142S>.
51. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanovic Batut”, Miljus D, Zivkovic S, Vukičević A. Malignant tumors in Central Serbia 2003 [Internet]. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2006. [cited 2025 Jan 3] Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/Registar%20za%20rak%20u%20Centralnoj%20Srbiji%202003.pdf>
52. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanovic Batut”, Miljus D, Zivkovic Perisic S, Bozic Z. Malignant tumors in Republic of Serbia 2022 [Internet]. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanovic Batut”, Belgrade, 2024 [cited 2025 Jan 3]. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MalignniTumoriURepubliciSrbiji2022.pdf>
53. Djekic Malbasa J, Bokan D, Kovacevic T, Zaric B, Stojanovic G, Dragisic D, et al. LUNG CANCER SCREENING IN VOJVODINA PROVINCE. *Respiratio* 2023; 13, (1-2): 95–101. <https://doi.org/10.26601/rsp.aprs.23.9>
54. Djekic Malbasa J, Kovacevic T, Zaric B, Vujkovic B, Pajic Nikolic LJ, Dragicevic I, et al. Lung cancer screening: Real screening site data, Vojvodina, Serbia. *European Journal of Public Health.* 2024; 34(Supplement\_3), p 513. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckae144.1319>



**Примљено / Received**

3. 1. 2025.

**Ревидирано / Revised**

11. 3. 2025.

**Прихваћено / Accepted**

11. 3. 2025.

**Кореспонденција / Correspondence**

Маријана Срећковић – Marijana Srećković

[drsreckovicmaja@gmail.com](mailto:drsreckovicmaja@gmail.com)