

*Originalni rad/
Original article*

UČESTALOST I DISTRIBUCIJA MALIGNIH
TUMORA MOZGA I CENTRALNOG
NERVNOG SISTEMA ODRASLOG
STANOVNIŠTVA MAČVANSKOG OKRUGA,
2006-2015

THE INCIDENCE FREQUENCY AND
DISTRIBUTION OF BRAIN AND CENTRAL
NERVOUS SYSTEM CANCERS IN ADULT
POPULATION IN THE MAČVA DISTRICT,
2006-2015

Correspondence to:

dr **Marijana Srećković**

Visoka medicinska i poslovno-tehnološka
škola strukovnih studija u Šapcu
e-mail: drsreckovicmaja@gmail.com
kontakt telefon: 063-836-98-98
Visoka medicinska i poslovno-tehnološka
škola strukovnih studija u Šapcu
Hajduk Veljkova br.10; 15000 Šabac

Marijana Srećković¹, Tihomir Dugandžija^{2,3}, Dušan
Backović⁴, Nataša Hinić^{2,3}, Zoran Jovanović^{1,5}, Ljubica
Pajić Nikolić¹, Igor Dragičević⁶

¹ Visoka medicinska i poslovno-tehnološka škola strukovnih studija u
Šapcu, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

³ Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Serbia

⁴ Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

⁵ Opšta bolnica „Dr Laza K. Lazarević” Šabac, Srbija

⁶ Zavod za javno zdravlje Šabac, Srbija

Ključne reči

maligni tumori mozga i centralnog
nervnog sistema, standardizovane stope
incidencije, uzrasno-specifične stope inci-
dencije

Key words

brain and central nervous system cancers,
standardized incidence rates, age-specific
incidence rates

Sažetak

Uvod: Maligni tumori mozga i centralnog nervnog sistema (C70-72) predstavljaju manje od 3% novodijagnostikovanih slučajeva malignih bolesti, ali sa sve izraženijom tendencijom porasta incidencije kod muškaraca. Geografsko-demografske varijacije javljanja ovih tumora još uvek nisu dovoljno razjašnjene. **Cilj:** Da se opišu topografsko-demografske varijacije C70-72 kod odraslog stanovništva na teritoriji Mačvanskog okruga tokom 10 uzastopnih godina posmatranja (2006-2015). **Materijal i metode:** Retrospektivnom analizom podataka Zavoda za javno zdravlje Šabac o C70-72, predstavljen je desetogodišnji linearni trend kretanja standardizovanih stopa incidencije (age-standardised rate-ASR World) i uzrasno-specifične stope incidencije (age-specific incidence rates) kod odraslog stanovništva. **Rezultati:** Prosečne desetogodišnje ASR za C70-72 kod muškaraca i žena iznosile su 6,7 naspram 5 na 100 000 stanovnika. Uočene su visoke ASR za C70-72 kod muškaraca starijih od 20 godina u opštini Ljubovija u odnosu na muškarce istog uzrasta na teritoriji drugih opština Mačvanskog okruga. Među muškarcima, razlike ASR za C70-72 bile su veće u opštini Ljubovija u odnosu na opštine Loznica i Šabac. Uzrasno-specifične stope incidencije pokazuju pik obolevanja u uzrastu od 60-64 godine života kod oba pola. **Zaključak:** Uočene topografsko-geografske varijacije i polne razlike u stopama incidencije zabeležene su kod odraslog stanovništva na teritoriji Mačvanskog okruga.

UVOD

Maligni tumori mozga i centralnog nervnog sistema (CNS) predstavljaju manje od 3% novootkrivenih slučajeva maligniteta širom sveta (1). Prema procena Globocana u IARC iz 2018. godine, u Srbiji, maligni tumori mozga i CNS-a čine 2,15% od svih tumora i nalaze se na 15 mestu (2). Njihova distribucija varira širom sveta, sa najvišim stopama incidencije u Australiji, Severnoj Americi i severnim evropskim zemljama, posebno među belcima, dok je najniža u Africi (1,3). Prema izveštajima Svetske zdravstvene organizacije za 2018. godinu, standardizovane stope incidence (age-standardised rate- World) malignih tumora mozga i CNS-a (C70-72) u svetu i u Evropi su, 5,0 i 7,8 na 100 000 stanovnika, dok je u Srbiji 10,5 na 100 000 odraslog stanovništva (muškarci:žene=12,2:9) (2). U svetu je u 2018. godini procenjen broj novoobolelih slučajeva 296 851 od malignih tumora mozga i CNS-a, a prema prognozama Globocana u IARC do 2040. godine broj novoobolelih će se povećati za 137 989. (4). U centralnoj Srbiji prema podacima dobijenim od Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” u 2012. godini, standardizovane stope incidencije za maligne tumore mozga i CNS-a kod muškaraca i žena iznosile su 8,8 i 7,2 na 100 000 stanovnika (5). Rezultati epidemioloških studija u različitim delovima sveta su pokazali da muškarci imaju veći rizik obolevanja od malignih tumora mozga i CNS-a u odnosu na žene, a najviše stope incidencije zabeležene su u muškoj populaciji uzrasta starijih od 60 godina (3,6). Distribucija histološki specifičnih tipova takođe varira prema uzrastu obolelih, tako da su gliomi najčešći primarni maligni tumori mozga kod odraslih i čine 70–80% svih zloćudnih bolesti mozga i CNS-a (6-7). Do danas, veoma malo se zna o faktorima rizika za nastajanje ovih tumora. Jonizujuće zračenje je jedini prepoznat faktor rizika koji utiče na nastanak malignih tumora mozga i CNS-a (8-9). Rezultati dobijeni opsežnim istraživanjima ukazuju na povezanost pojave ovih tumora sa profesionalnom izloženošću pesticidima u poljoprivredi. Farmeri širom sveta imaju manji rizik obolevanja od raka u odnosu na opštu populaciju, ali veći rizik obolevanja od malignih tumora mozga i CNS-a. Ovaj rezultat je bio dosledan u svim studijama obuhvaćenim meta-analizom (10-12). Kada govorimo o tumorima mozga i CNS-a u detinjstvu, koji zauzimaju drugo mesto po svojoj učestalosti (13), meta-analizom je potvrđeno značajno povećanje rizika obolevanja od tumora mozga i CNS-a dece majki izloženih pesticidima u prenatalnom periodu za 30–50% u odnosu na profesionalno neizložene trudnice (14).

Prema istraživanju Zavoda za javno zdravlje Šabac, stanovništvo Mačvanskog okruga je u procesu demografske tranzicije koju karakteriše duboka demografska starost, visoka opšta stopa smrtnosti, negativne vrednosti prirodnog priraštaja koje se povećavaju, smanjen reproduktivni kapacitet stanovništva i sledstvena depopulacija. Visok udeo starog stanovništva i struktura uzroka smrti pokazuju da će hronične nezarazne bolesti u budućnosti biti glavni zdravstveni problem i prioritet. U Mačvanskom upravnom okrugu svake godine se registruje između 1330 i 1500 novoobolelih od nekih od malignih neoplazmi. Od malignih neoplazmi u Mačvanskom okrugu godišnje umre preko 800 ljudi. Učestalost obolevanja od malignih tumora veća je kod

osoba muškog pola. Od ukupnog bolničkog morbiditeta u Mačvanskom okrugu u 2015. godini, tumori zauzimaju 5. mesto sa udelom od 9,6% (kod oba pola), ali predstavljaju vodeći uzrok bolničkog lečenja u 2015. godini kod muškaraca, a drugi kod žena (15).

MATERIJAL I METODE

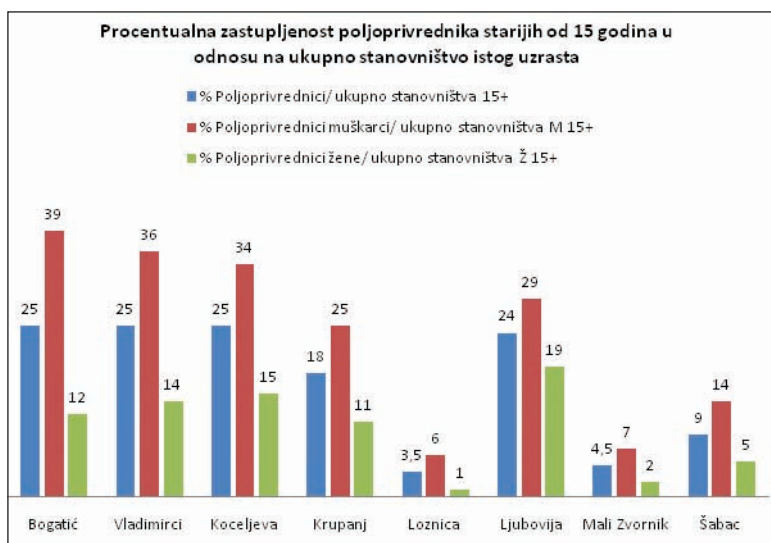
Teritorija Mačvanskog okruga obuhvata površinu od 3 270 km². Prema procenama iz 2015. godine na ovoj teritoriji živi 288 034 stanovnika u 228 naseljenih mesta (255 843 stanovnika starijih od 15 godina). Mačvanski okrug čini osam opštinskih teritorijalnih jedinica koje su svaka za sebe specifične u geografsko-demografskom smislu. Sedište okruga nalazi se u gradu Šapcu. Ukupno domaćinstava u Mačvanskom okrugu je 100 136, od čega urbanih 31 537 i ruralnih 68 599 domaćinstava. Prema ekonomskoj aktivnosti po Popisu iz 2011. godine, stanovništvo Mačvanskog okruga je grupisano u aktivno 41% i neaktivno 45% (16). Od ukupnog broja ekonomski aktivnog stanovništva poljoprivredom se bavi 32% (36% muškaraca i 24% žena). Procentualna zastupljenost agrarnog stanovništva starijeg od 15 godina po opštinama predstavljena je grafikonom 1. Najveći deo površine Mačvanskog okruga (80%) spada u poljoprivredno zemljište (Corina Land Cover (CLC), baza podataka EEA).

Istraživanjem je obuhvaćen period od 10 uzastopnih godina posmatranja (2006-2015). Retrospektivnom analizom podataka Zavoda za javno zdravlje u Šapcu o malignim neoplazmama mozga i centralnog nervnog sistema (C70-72) prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB 10), predstavljen je desetogodišnji linearni trend kretanja standardizovanih stopa incidencije na nivou svetske populacije (age-standardised rate-ASR World) na 100 000 muškaraca i žena uzrasta starijih od 20 godina (vremenski trend) i uzrasno-specifične stope incidencije (age-specific incidence rates). Za procenu statističke značajnosti razlika ASR za C70-72 opštine Ljubovija, gde živi pretežno agrarno stanovništvo, u odnosu na ASR za C70-72 opština Šabac i Loznica, gde se stanovništvo u manjem procentu bavi poljoprivredom, korišćen je Student-ov t-test za nezavisne uzorke.

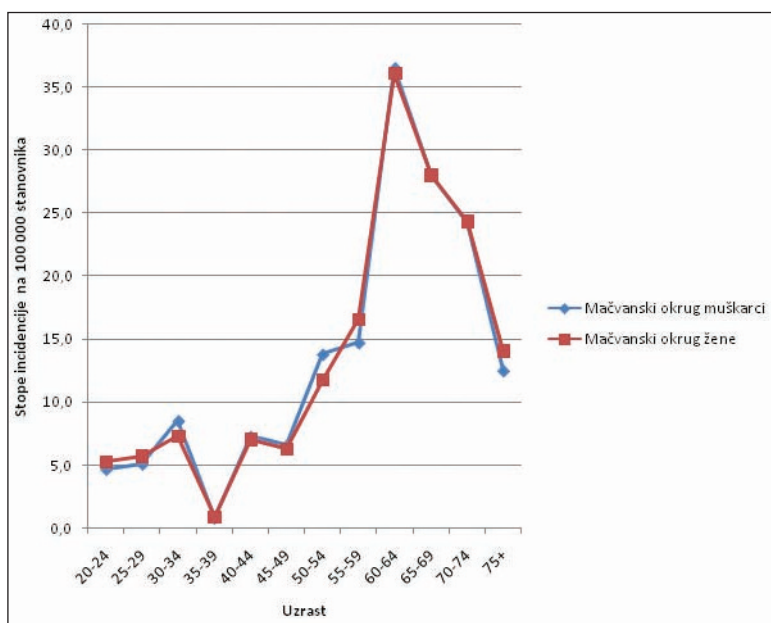
Rezultati: U posmatranom periodu, u Mačvanskom okrugu je registrovano 270 novoobolelih od malignih tumora mozga i CNS-a, 145 muškaraca i 125 žena starijih od 20 godina. Prosečne desetogodišnje ASR C70-72 kod muškaraca i žena iznosile su 6,7 i 5,0 na 100 000 stanovnika (tabela 1). Utvrđene su više standardizovane stope incidencije (ASR World) za C70-72 kod muškaraca starijih od 20 godina u opštini Ljubovija u odnosu na muškarce istog uzrasta na teritoriji drugih opština Mačvanskog okruga. Dodatno, žene u opštini Ljubovija imale su veće ASR za C70-72 u odnosu na žene iz ostalih opština Mačvanskog okruga, izuzev opštine Šabac (6,71:6,9). U svim opštinama Mačvanskog okruga, izuzev opština Koceljeva i Loznica, zapažene su veće ASR za C70-72 kod muškaraca u odnosu na žene (tabela 1).

Uzrasno-specifične stope incidencije oba pola pokazuju pik obolevanja u uzrastu od 60-64 godine života, nakon čega se uočava postepen pad prema starijim uzrastima (grafikon 2).

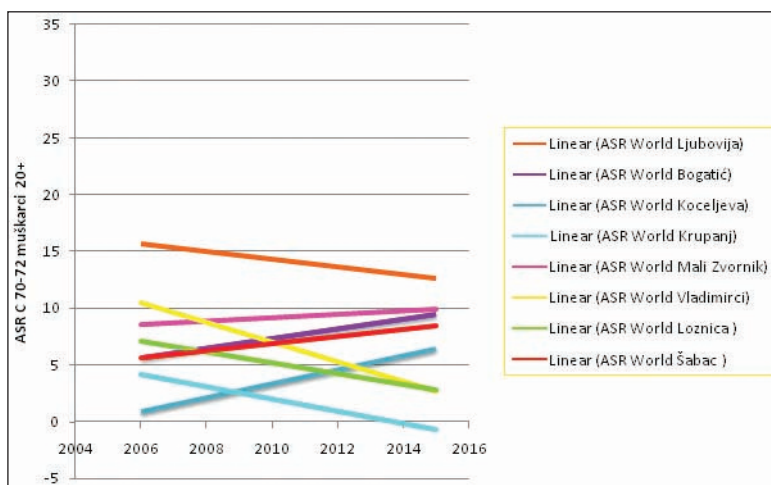
Prema linearnom trend modelu uočena je tendencija rasta ASR za C70-72 kod muškaraca starijih od 20 godina



Grafikon 1. Procentualna zastupljenost poljoprivrednika starijih od 15 godina u odnosu na celokupno stanovništvo istog uzrasta po opštinama Mačvanskog okruga



Grafikon 2. Uzrasno-specifične stope incidencije za C70-72 kod muškaraca i žena uzrasta starijih od 20 godina u Mačvanskom okrugu (2006-2015. godine)



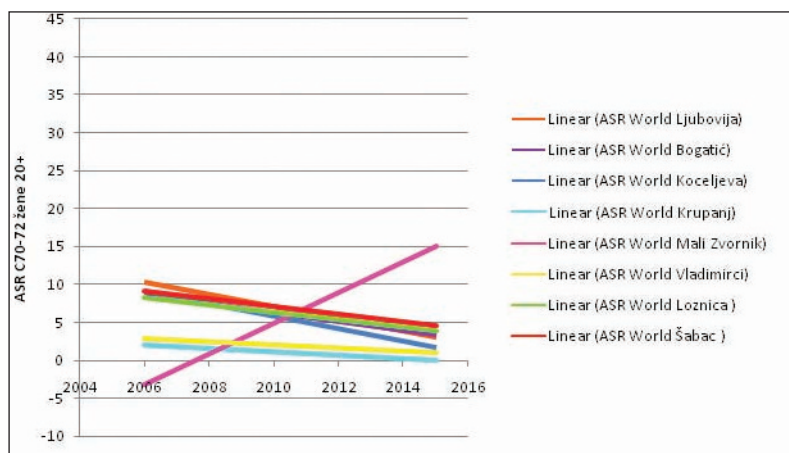
Grafikon 3. Linearni trend kretanja ASR za C70-72 kod muškaraca uzrasta starijih od 20 godina u Mačvanskom okrugu (2006-2015. godine)

koja se procentualno godišnje povećavala u opštinama: Bogatić (5,6%), Koceljeva (17%), Šabac (4,4%), Mali Zvornik (1,7%), dok je u opštini Ljubovija zabeležen trend rasta u uzrastu 20-59 godina (8%), a zatim je u uzrastu od 60 godina registrovan pad stopa incidencije. U opštinama Loznica i Vladimirci zabeležen je linearni trend pada ASR, gde se ASR procentualno godišnje smanjivao za 9,7% i 13%. U Koceljevi nije bilo moguće prikazati ovu analizu zbog samo dva registrovana slučaja u toku desetogodišnjeg praćenja. Kod žena starijih od 20 godina u svim opštinama Mačvanskog okruga zabeležen je trend pada ASR za C70-72: Ljubovija (11,8%), Bogatić (9,7%), Koceljeva (15,5%), Loznica (8%) Šabac (7%), dok su u opštinama Krupanj i Vladimirci bile male vrednosti ASR, zbog male populacije i malog broja novoobolelih, pa se rezultati ne mogu smatrati statistički relevantnim. Izuzetak je bila opština Mali Zvornik koja je beležila linearni trend rasta incidencije od 34% ($R^2=0,22$) zbog visokih ASR u 2013. i 2014. godini, dok u prethodnim godinama nije bio prijavljen nijedan pacijent, tako da ovo ne možemo tumačiti kao statistički značajno (grafikon 3 i grafikon 4).

Testirane su razlike između standardizovanih stope incidencije kod muškaraca za C70-72 u opštini Ljubovija, gde se 29% muškaraca starijih od 15 godina bavi poljoprivredom, u odnosu na opštine Loznica i Šabac (6% i 14% poljoprivrednika muškog pola starijih od 15 godina) (tabela 1), i utvrđene su statistički značajne razlike ($p=0,002$; $p=0,017$) (tabela 2). Iako su ASR za C70-72 u opštini Ljubovija bile veće u odnosu na sve opštine Mačvanskog okruga statistički značajna razlika u odnosu na opštinu Ljubovija utvrđena je za opštine Koceljeva i Vladimirci ($p=0,014$; $p=0,04$), ali zbog malog broja stanovnika i niske stope incidencije tumora mozga i CNS-a, dobijeni rezultati se ne mogu uzeti kao statistički relevantni. U odnosu na ženski pol u opštini Ljubovija, u odnosu na druge opštine Mačvanskog okruga, nisu uočene statistički značajne razlike u ASR za C70-72, izuzev za opštinu Krupanj, što se zbog male populacije i malog broja registrovanih slučajeva obolenja u toku desetogodišnjeg perioda posmatranja, ne može smatrati statistički značajnim (tabela 2).

DISKUSIJA

Prosečne desetogodišnje ASR za C70-72 u opštinama Mačvanskog okruga kreću se u opsegu vrednosti ASR ovih malignih tumora za Srbiju, ali u poređenju sa svetskom populacijom, Mačvanski okrug ima veće ASR za C70-72 (2,17-29). Pored toga, u opštini Krupanj su uočene veoma niske vrednosti ASR za C70-72, što se možemo dovesti u vezu sa malim brojem stanovnika i retkim javljanjem ovih tumora u posmatranoj populaciji⁽¹⁷⁾. Vrednosti ASR za C70-72 u opštinama Šabac,



Grafikon 4. -Linearni trend kretanja ASR za C70-72 kod žena uzrasta starijih od 20 godina u Mačvanskom okrugu (2006-2015. godine)

Tabela 1. -Maligni tumori mozga i CNS-a: broj novoobolelih i standardizovane stope incidencije (ASR) na 100 000 stanovnika uzrasta starijih od 20 godina u Mačvanskom okrugu (2006-2015)

Maligni tumori mozga i CNS-a: broj novoobolelih i standardizovane stope incidencije (ASR) na 100 000 stanovnika uzrasta starijih od 20 godina u Mačvanskom okrugu (2006-2015)				
Opština	pol	Broj novoobolelih od C70-72	ASR C70-72	Muškarci:žene
Bogatić	muškarci	15	7,57	1,3
	žene	13	6,01	
Koceljeva	muškarci	5	3,64	0,7
	žene	6	5,34	
Krupanj	muškarci	2	1,76	1,8
	žene	2	0,99	
Ljubovija	muškarci	16	14,13	2,1
	žene	7	6,71	
Mali Zvornik	muškarci	8	9,24	1,6
	žene	6	5,92	
Vladimirci	muškarci	8	5,2	2,8
	žene	3	1,87	
Loznica	muškarci	29	4,97	0,8
	žene	31	6,07	
Šabac	muškarci	62	7,09	1
	žene	57	6,9	

Tabela 2. - Utvrđene razlike standardizovanih stopa incidencije za maligne tumore mozga i CNS-a u Ljuboviji u odnosu na populaciju ostalih opština Mačvanskog okruga (2006-2015)

Razlike između ASR za C70-72	Pol	Srednja razlika ASR	t-vrednost	p-vrednost
Ljubovija i Bogatić	muški	6,56	1,778	0,109
	ženski	0,7	0,264	0,798
Ljubovija i Koceljeva	muški	10,49	3,023	0,014
	ženski	1,37	0,69	0,508
Ljubovija i Krupanj	muški	8,45	1,713	0,121
	ženski	5,72	3,223	0,01
Ljubovija i Mali Zvornik	muški	4,89	1,211	0,257
	ženski	0,79	0,151	0,883
Ljubovija i Vladimirci	muški	7,58	2,339	0,044
	ženski	4,84	1,881	0,093
Ljubovija i Šabac	muški	7,4	2,928	0,017
	ženski	-0,19	-0,09	0,925
Ljubovija i Loznica	muški	9,16	4,292	0,002
	ženski	0,64	0,239	0,816

Loznica, Koceljeva i Bogatić su bile jednake ili manje kod muškaraca u odnosu na žene, dok su u opštinama Vladimirci (71%), Ljubovija (53%), Mali Zvornik (34%) i Krupanj (44%) bile veće kod muškaraca u odnosu na žene, što je u skladu sa podacima iz literature gde su ASR za C70-72 u muškoj populaciji 10-50% veće u odnosu na žene (6,18).

Uzrasno-specifične stope incidencije pokazuju pik obolevanja u uzrastu od 60-64 godine života kod oba pola (18).

Prema linearnom trend modelu uočena je tendencija rasta ASR za C70-72 kod muškaraca starijih od 20 godina, osim u opštinama Loznica i Vladimirci, gde je registrovan trend opadanja novoobolelih, dok je kod žena starijih od 20 godina zabeležen trend opadanja ASR za C70-72 u opštinama Mačvanskog okruga u toku desetogodišnjeg perioda posmatranja.

ASR za C70-72 u Opštini Ljubovija bile su veće u odnosu na sve opštine koje se bave poljoprivrednom proizvodnjom, ali je statistički značajna razlika utvrđena u opštinama Koceljeva i Vladimirci u odnosu na opštinu Ljubovija. Među obolelim muškarcima, razlike u ASR za C70-72 bile su veće u opštini Ljubovija u odnosu na opštine Loznica i Šabac. Zastupljenost agrarnog ekonomski aktivnog stanovništva muškog pola u posmatranim opštinama se procentualno razlikovalo (29% Ljubovija, 6% Loznica i 14% Šabac). Rezultati dostupnih istraživanja pokazali su povezanost između blizine poljoprivrednog zemljišta sa rizikom od malignih tumora mozga i CNS-a usled izlaganja pesticidima, naročito kod muškaraca zbog ranih radova na ratarskim kulturama, vinogradima i voćnjacima (10-12, 14, 22). Uzrasno specifična distribucija u opštini Ljubovija pokazuje pik obolevanja u uzrastu od 55-75 godine života, nakon čega opada, što je slično kao u drugim opštinama Mačvanskog okruga, gde je pik obolevanja uočen između 60-65 godine života (18).

Istraživanja različitih faktora rizika tumora mozga i CNS-a u epidemiološkim studijama, zahtevaju posmatranje ovih tumora kao multikauzalnih bolesti, s jedne strane povezani su sa endogenim faktorima (sociodemograf-

skim, antropometrijskim, hormonskim, imunološkim i genetskim karakteristikama), a sa druge strane sa egzogenim faktorima (fizički (zračenje), biološki (infekcija), hemijski (pesticidi, nitrozirani derivati) i faktori rizika vezani za lekove (nesteroidni antiinflamatorni lekovi) (23).

Izveštaj o stanju zemljišta na području Mačvanskog okruga analizom je 1747 uzoraka uzetih u periodu od 2012. do 2014. godine, prikazuje visoke koncentracije kalijuma kao posledica intenzivnog đubrenja, posebno na zemljištima povrtarskih i voćarskih kultura (24).

Na osnovu podataka iz Makroprojekat „Kontrola plodnosti i utvrđivanje sadržaja opasnih i štetnih materija u zemljištima Republike Srbije”, dobijeni su podaci za područje Mačvanskog okruga koji obuhvataju 89 uzoraka sa poljoprivrednog zemljišta, pri čemu su prekoračene granične vrednosti (GV) za sledeće po zdravlje škodljive metale (% uzoraka): kadmijum (85,38 %), nikl (70,79 %), bakar (4,49 %), živa (1,12 %), zink (1,12 %) (25).

Poljoprivreda je važna ekonomska aktivnost u Mačvanskom okrugu, a rezultati pojedinih studija sprovedenih u Sjedinjenim Američkim državama su pokazali povezanost izloženosti pesticidima i porasta učestalosti tumora mozga i CNS-a (3,10-12, 14, 19-22). Etiološku ulogu

pesticida u razvoju tumora mozga i CNS-a treba dalje analizirati kroz dodatne studije kojima bi se izrazila potencijalna povezanost između profesionalne izloženosti pesticidima i rizika za pojavu malignih tumora mozga i CNS-a pri niskim do umerenim dozama pesticida, i dodatno ispitati rizike izlaganju pesticidima za nastanak pojedinih tumorskih podtipova navedenih lokalizacija u organizmu.

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja pokazuju varijacije u topografsko-geografskim karakteristikama i polne razlike u standardizovanim stopama incidencije za C70-72 kod odraslog stanovništva na teritoriji Mačvanskog okruga. Istraživanje uzroka pojave malignih tumora mozga i CNS-a se nameće kao prioritet u nauci, radi sprovođenja ciljanih preventivnih mera i redukcije obolevanja od tumora navedenih lokalizacija.

Abstract

Introduction: Malignant tumors of the brain and central nervous system (C70-72) represent less than 3% of new diagnosed cases of malignant disease, but with a growing tendency of an increase in incidence in males. Geographic and demographic variations in the occurrence of these tumors have not yet been sufficiently clarified. **Objective:** To describe the C70-72 topographic and demographic variations in the adult population in the territory of the Mačva District during the 10 consecutive years of observation (2006-2015). **Material and methods:** A retrospective data analysis from the Šabac Public Health Institute of C70-72 represents a ten-year linear trend in the movement of age-standardized rate (ASR World) and age-specific incidence rates in the adult population. **Results:** The average 10-year ASRs of C70-72 in males and females were 6.7 and 5.0 per 100 000 inhabitants, respectively. High ASRs of C70-72 was observed in males above 20 years of age in Ljubovija compared to men of the same age group on the territory of other municipalities of the Mačva District. Among males differences in ASRs of C70-72 was higher in municipality Ljubovija compared to municipalities Loznica i Šabac. Age-specific incidence rates showed a peak of disease at the age of 60-64 years of life with both sexes. **Conclusion:** Noticeable topographic and geographic variations and sex disparity in incidence rates were observed in the adult population of the Mačva District.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. Epub 2014 Oct 9.
2. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, brain, central nervous system, males, ages 20+: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2018. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Darefsky AS, Dubrow R. International variation in the incidence of adult primary malignant neoplasms of the brain and central nervous system. *Cancer Causes Control*. 2009 Nov; 20(9):1593-604. Epub 2009 Jul 25.
4. CANCER TOMORROW. Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, brain, central nervous system, males and females, all ages: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2018. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2012. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/index.php?content=185>.
6. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*. 2007 Nov;25(4):867-90, VII.
7. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a state of the science review. *Neuro Oncol*. 2014 Jul;16(7):896-913.
8. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol*. 2012;14(11):1316-1324.
9. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, and Novikov I. Long-Term Follow-up for Brain Tumor Development after Childhood Exposure to Ionizing Radiation for Tinea Capitis. *Radiation Research: April 2005*, Vol. 163, No. 4, pp. 424-432.
10. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8:64-74.
11. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med*. 1998;34:252-60.
12. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffre' A, Loyant V, Loiseau H, et al. Brain tumors and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med*. 2007;64:509-14.
13. Dugandžija T. Onkološka epidemiologija. Medicinski fakultet [monografija]. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2018.
14. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2013;56:19-31.
15. Mrdenovački O. N. Pokazatelji zdravstvenog stanja stanovništva i stanja životne sredine Mačvanskog okruga. Zavod za javno zdravlje Šabac. Dostupno na: <http://www.zjz.org.rs/wp-content/uploads/2013/09/POKAZATELJI-ZDRAVSTVENOG-STANJA-STANOVNI%C5%A0TVA-MA%C4%8CVANSKOG-OKRUGA.pdf>.
16. Republički zavod za statistiku, Republika Srbija, popis stanovništva 2011. godine. Dostupno na: <http://www.stat.gov.rs/sr-latn/oblasti/popis/popis-2011/popisni-podaci-eksel-tabele/>.
17. Forman D, Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015 Nov 1;137(9):2060-71.
18. Piñeros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, Forman D. Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016 Sep;44 Suppl 1:S141-S149.
19. Lee WJ, Colt JS, Heineman EF, McComb R, Weisenburger DD, Lijinsky W, et al. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med*. 2005 Nov;62(11):786-92.
20. Chrisman Jde R, Koifman S, de Novaes Sarcinelli P, Moreira JC, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 May;212(3):310-21. Epub 2008 Oct 1.
21. Miranda Filho AL, Koifman RJ, Koifman S, Monteiro GT. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study, 1996-2010. *BMC Cancer*. 2014;14:320. Published 2014 May 6.
22. Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, Piel C, Migault L, Pouchieu C, et al. Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population. *Environ Res*. 2017 Nov;159:321-330. Epub 2017 Sep 18.
23. Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, Berteaud E, Carles C, Loiseau H. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: Current knowledge. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):46-55.
24. Vidojević D, Baćanović N, Dimić D. 2015: Izveštaj o stanju zemljišta za 2013. godinu. Ministarstvo poljoprivrede i zaštite životne sredine, Agencija za zaštitu životne sredine, ISSN 2334-9913.
25. Mrvić V, Antonović G, Martinović Lj, 2009: Plodnost i sadržaj opasnih i štetnih materija u zemljištima centralne Srbije, Institut za zemljište, Beograd, (ISBN 978-86-911273-1-2).