

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Barbarić

**Osobitosti trendova incidencije i mortaliteta
od melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama
jugoistočne Europe**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Barbarić

**Osobitosti trendova incidencije i mortaliteta
od melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama
jugoistočne Europe**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena na Registru za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo te na Školi narodnog zdravlja Andrija Štampar Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Istraživanja su djelomično financirana iz projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske broj 005-1080315-0294. Mreža registara jugoistočne Europe osnovana je u sklopu radnog paketa 8 FP7 projekta *EUROCOURSE ('EUROpe against Cancer, 'Optimisation of the Use of Registries for Scientific Excellence in research')*, LSSH-CT-2008-219453.

Voditeljica rada: dr. sc. Ariana Znaor, dr. med., specijalist epidemiologije

Disertacija je posvećena 370 žena i 355 muškaraca koji bi 2035. godine u Hrvatskoj trebali oboljeti od melanoma kože prema predikcijama *GLOBOCAN-a 2012*¹.

¹ <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (pristupljeno 17. veljače 2016.)

Zahvaljujem dr. Ariani Znaor na ideji, vodstvu, znanju i vještinama koje mi je prenijela, kao i vremenu i trudu koje je uložila.

I thank prof. Jan Willem Coebergh for his support, positive energy and sharing his thoughts, which helped advance my understanding of skin cancer and research.

I thank dr. Freddie Bray for useful comments and suggestions for improvement of some of the publications this dissertation is based on.

Zahvaljujem zaposlenicima Registra za rak Republike Hrvatske, a posebno dr. Mariju Šekeriji na pomoći pri prikupljanju podataka, kao i na potpori te korisnim savjetima.

I thank dr. Dominic Agius, prof. Daniela Coza, prof. Nadya Dimitrova, dr. Anna Demetriou, dr. Chakameh Safaei Diba, prof. Sultan Eser, prof. Živana Gavrić, prof. Maja Primic-Žakelj, dr. Snežana Živković Perišić and dr. Miroslav Zvolský for their data contributions and comments on the results for their countries.

Zahvaljujem Državnom hidrometeorološkom zavodu i Odjelu za zaštitu od zračenja Ministarstva zdravlja na informacijama i podacima koji su pomogli u analizama i interpretaciji trendova u Hrvatskoj.

I thank The United Nation World Tourism Organization for providing their data.

Zahvaljujem Petri Pavković i Ivani Ameri na pomoći u poboljšanju kvalitete jezika kojim je disertacija napisana.

Zahvaljujem i svima onima koji su mi na bilo koji način pomogli, a nisu gore navedeni.

SADRŽAJ

| | |
|--|------------|
| POPIS OZNAKA I KRATICA | VII |
| POPIS SLIKA | X |
| POPIS TABLICA | XI |
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Melanom kože | 1 |
| 1.2 Čimbenici rizika za melanom kože | 2 |
| 1.2.1 Fenotipski čimbenici rizika | 2 |
| 1.2.2 Izlaganje ultraljubičastom zračenju..... | 4 |
| 1.2.3 Čimbenici rizika vezani uz osobnu anamnezu..... | 7 |
| 1.2.4 Genetski čimbenici rizika | 10 |
| 1.3 Stupnjevanje i klasifikacija melanoma kože | 12 |
| 1.4 Dijagnostika i liječenje melanoma kože | 15 |
| 1.5 Incidencija i mortalitet melanoma kože u Europi | 18 |
| 1.5.1 Incidencija..... | 18 |
| 1.5.2 Mortalitet..... | 21 |
| 1.6 Politički, socio-ekonomski i tehnološki kontekst | 24 |
| 1.7 Ranija epidemiološka istraživanja melanoma kože u Hrvatskoj i Europi ... | 28 |
| 2. HIPOTEZA I CILJEVI | 30 |
| 2.1 Hipoteza | 30 |
| 2.2 Ciljevi | 30 |
| 2.2.1 Opći cilj | 30 |
| 2.2.2 Specifični ciljevi | 30 |
| 3. IZVORI PODATAKA I STATISTIČKE METODE | 31 |
| 3.1 Izvori podataka | 31 |
| 3.1.1 Izvori podataka za Hrvatsku, 1988. – 2008. | 31 |
| 3.1.2 Izvori podataka za zemlje jugoistočne Europe, 2000. – 2010. | 31 |
| 3.1.3 Analiza dob-razdoblje-kohorta modelima za Hrvatsku, 1989. – 2013. | 33 |
| 3.1.4 Analiza prema lokalizaciji za Hrvatsku, 2000. – 2014. | 33 |
| 3.2 Statistička obrada | 35 |
| 3.2.1 Regresijska analiza uz pomoć točkaka spajanja za Hrvatsku, 1988. – 2008. | 35 |
| 3.2.2 Regresijska analiza uz pomoć točkaka spajanja za zemlje jugoistočne Europe, 2000. – 2010. | 35 |
| 3.2.3 Analiza dob-razdoblje-kohorta modelima za Hrvatsku, 1989. – 2013. | 36 |
| 3.2.4 Analiza prema lokalizaciji za Hrvatsku, 2000. – 2014. | 38 |
| 4. REZULTATI | 39 |
| 4.1 Regresijska analiza uz pomoć točkaka spajanja za Hrvatsku, 1988. – 2008. | 39 |
| 4.2 Regresijska analiza uz pomoć točkaka spajanja za zemlje jugoistočne Europe, 2000. – 2010. | 43 |
| 4.2.1 Incidencija..... | 43 |
| 4.2.2 Mortalitet..... | 44 |
| 4.3 Analiza dob-razdoblje-kohorta modelima za Hrvatsku, 1989. – 2013. | 51 |
| 4.4.1 Korišteni modeli i opći trendovi..... | 51 |
| 4.4.2 Trendovi prema dobnim skupinama: učinak kohorti rođenja i razdoblja..... | 53 |
| 4.4.3 Trendovi prema kohorti rođenja, 1904. – 1984..... | 55 |
| 4.4 Analiza prema lokalizaciji za Hrvatsku, 2000. – 2014. | 58 |

| | |
|--|------------|
| 5. RASPRAVA | 63 |
| 5.1 Ključni rezultati..... | 63 |
| 5.2 Osvrt na epidemiološke odrednice melanoma kože u Hrvatskoj | 66 |
| 5.3 Osvrt na epidemiološke odrednice melanoma kože u jugoistočnoj Europi | 71 |
| 5.4 Prednosti i ograničenja istraživanja | 74 |
| 5.5 Javnozdravstvene implikacije i primjena rezultata | 75 |
| 5.6 Buduća istraživanja..... | 82 |
| 6. ZAKLJUČCI..... | 86 |
| 7. SAŽETAK | 89 |
| 8. SUMMARY | 91 |
| 9. LITERATURA | 93 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 103 |

POPIS OZNAKA I KRATICA

| | |
|------------|--|
| AAPC | prosječni godišnji postotak promjene za cijelo opažajno razdoblje (engl. <i>average annual percentage change</i>) |
| AJCC | engl. <i>the American Joint Committee on Cancers</i> |
| APC | dob-razdoblje-kohorta (engl. <i>age-period-cohort</i>) |
| ASR | dobno standardizirana stopa (engl. <i>age-standardized rate</i>) |
| BCC | bazocelularni karcinom (engl. <i>basal-cell carcinoma</i>) |
| BRAF | engl. <i>v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i> |
| CDK4 | gen koji kodira o ciklinu ovisnu kinazu 4 (engl. <i>cyclin-dependent kinase 4</i>) |
| CDKN2A | gen na lokusu 9p21 (engl. <i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>) |
| CI | interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>) |
| CM | melanom kože (engl. <i>cutaneous melanoma</i>) |
| CPD | ciklobutan-pirimidin-dimer |
| DALY | godine života prilagođene invaliditetu (engl. <i>disability adjusted life years</i>) |
| DHMZ | Državni hidrometeorološki zavod |
| EAPC | procijenjeni godišnji postotak promjene (engl. <i>estimated annual percentage change</i>) |
| EU | Europska unija |
| EUROCARE | engl. <i>EUROpean CAncer REgistry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients</i> |
| EUROCOURSE | engl. <i>'EUROpe against Cancer, 'Optimisation of the Use of Registries for Scientific Excellence in research'</i> |
| IARC | engl. <i>International Agency for Research on Cancer, World Health Organization</i> |

| | |
|------|--|
| IRR | omjer stopa incidencije (engl. <i>incidence rate ratios</i>) |
| JIE | jugoistočna Europa (engl. <i>South-Eastern Europe, SEE</i>) |
| LMM | lentigo maligni melanom |
| MC1R | melanokotin 1 receptor (engl. <i>melanocortin 1 receptor</i>) |
| MEK | MAPK/ERK kinaze (engl. <i>mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase</i>) |
| MIR | omjer stope mortaliteta i incidencije (engl. <i>mortality to incidence ratio</i>) |
| MKB | međunarodna klasifikacija bolesti |
| MRR | omjer stopa mortaliteta (engl. <i>mortality rate ratios</i>) |
| NM | nodularni melanom |
| NMSC | invazivni rak kože koji nije melanom (engl. <i>non-melanoma skin cancer</i>) |
| OR | omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i>) |
| PAF | populacijski pripisivi udio (engl. <i>population attributable fraction</i>) |
| PD-1 | protein programirane stanične smrti 1 |
| RR | relativni rizik |
| SCC | planocelularni karcinom (engl. <i>spinal-cell carcinoma</i>) |
| SIR | standardizirani omjer incidencija (engl. <i>standardized incidence ratio</i>) |
| SLNB | biopsija limfnog čvora čuvara (engl. <i>sentinel lymph node biopsy</i>) |
| SSM | površinski šireći melanom (engl. <i>superficial spreading melanoma</i>) |
| SZE | sjeverozapadna Europa (engl. <i>North-Western Europe, NWE</i>) |

| | |
|-----|---|
| TNM | tumor-čvor-metastaza (engl. <i>tumor-node-metastasis</i>) |
| UV | ultraljubičasto (engl. <i>ultraviolet</i>) |
| UVA | ultraljubičasto zračenje valnih duljina 315 – 400 nm |
| UVB | ultraljubičasto zračenje valnih duljina 280 – 315 nm |
| WHO | Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>) |
| YLL | izgubljene godine života (engl. <i>years of life lost</i>) |

POPIS SLIKA

| | |
|--|----|
| Slika 1. Dobno standardizirane stope (europska populacija) incidencije melanoma kože na 100 000; Europa, muškarci | 20 |
| Slika 2. Dobno standardizirane stope (europska populacija) incidencije melanoma kože na 100 000; Europa, žene..... | 20 |
| Slika 3. Dobno standardizirane stope (europska populacija) mortaliteta od melanoma kože na 100 000; Europa, muškarci. | 23 |
| Slika 4. Dobno standardizirane stope (europska populacija) mortaliteta od melanoma kože na 100 000; Europa, žene..... | 23 |
| Slika 5. Regresijska analiza uz pomoć točaka spajanja za incidenciju i mortalitet od melanoma kože u Hrvatskoj, 1988. – 2008. | 42 |
| Slika 6. Dobno specifične stope incidencije melanoma kože na 100 000 osoba-godina u pojedinim zemljama jugoistočne Europe 2000. – 2010. i trendovi dobiveni regresijskom analizom uz pomoć točaka spajanja..... | 47 |
| Slika 7. Dobno specifične stope mortaliteta melanoma kože na 100 000 osoba-godina u pojedinim zemljama jugoistočne Europe 2000. – 2010. i trendovi dobiveni regresijskom analizom uz pomoć točaka spajanja..... | 48 |
| Slika 8. Geografski prikaz trendova dobno specifičnih stopa melanoma kože u pojedinim zemljama jugoistočne Europe dobivenih regresijskom analizom uz pomoć točaka spajanja, 2000. – 2010., muškarci..... | 49 |
| Slika 9. Geografski prikaz trendova dobno-specifičnih stopa melanoma kože u pojedinim zemljama jugoistočne Europe dobivenih regresijskom analizom uz pomoć točaka spajanja, 2000. – 2010., žene. | 50 |
| Slika 10. Stope incidencije i mortaliteta na 100 000 osoba-godina prema kohorti rođenja i razdoblju, prema dobi, za muškarce i za žene | 54 |
| Slika 11. Omjeri stopa incidencije i omjeri stopa mortaliteta od melanoma kože za kohorte 1904. – 1984., dobiveni korištenjem modela dob-razdoblje-kohorta, Hrvatska, muškarci i žene. | 57 |
| Slika 12. Prijavljeni novodijagnosticirani melanomi kože i udjeli prema lokalizaciji u razdoblju od 2000. – 2007. za oba spola, sve dobi i različite podskupine | 61 |
| Slika 13. Prijavljeni novodijagnosticirani melanomi kože i udjeli prema lokalizaciji u razdoblju od 2008. – 2014. za oba spola, sve dobi i različite podskupine | 62 |
| Slika 14. Prosječan broj sati godišnjeg trajanja sijanja sunca u Hrvatskoj za razdoblje 1981. – 2014. po županijama | 67 |
| Slika 15. Reklama za kremu iz 1937. | 68 |
| Slika 16. Izgled i sadržaj upozorenja o štetnosti ultraljubičastog zračenja sukladno propozicijama Priloga VI. <i>Pravilnika o zaštiti od optičkog zračenja</i> ... | 79 |

POPIS TABLICA

| | |
|---|----|
| Tablica 1. Relativni rizik za obolijevanje od melanoma kože za karakteristike vezane uz boju kože, kose i očiju, sunčeve pjegice te broj običnih i atipičnih nevusa..... | 3 |
| Tablica 2. Relativni rizik za obolijevanje od melanoma kože za različite oblike izlaganja ultraljubičastom zračenju..... | 5 |
| Tablica 3. Relativni rizik za obolijevanje od melanoma kože za različite bolesti u osobnoj anamnezi. | 8 |
| Tablica 4. Klasifikacija TNM..... | 13 |
| Tablica 5. Stadiji melanoma 0 – IV | 14 |
| Tablica 6. Referentni centar za melanom Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, 2015. Smjernice za praćenje bolesnika s melanomom | 17 |
| Tablica 7. Nove terapije za melanom..... | 27 |
| Tablica 8. Karakteristike populacijskih registara za rak iz jugoistočne Europe koji su korišteni kao izvori podataka. | 32 |
| Tablica 9. Moguće odrednice trendova incidencije i mortaliteta od melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe. | 34 |
| Tablica 10. Incidencija i mortalitet od melanoma kože u Hrvatskoj, 1988. – 2008., muškarci. | 39 |
| Tablica 11. Incidencija i mortalitet od melanoma kože u Hrvatskoj, 1988. – 2008., žene..... | 40 |
| Tablica 12. Incidencija i mortalitet od melanoma kože u Hrvatskoj (1988. – 2002. i 2004. – 2008.)..... | 41 |
| Tablica 13. Dobno specifične stope incidencije i mortaliteta na 100 000 osoba-godina i procijenjeni godišnji postoci promjene (engl. <i>average annual percentage changes</i> , AAPC) melanoma u jugoistočnoj Europi po zemljama: muškarci. | 45 |
| Tablica 14. Dobno specifične stope incidencije i mortaliteta na 100 000 osoba-godina, procijenjeni godišnji postoci promjene (engl. <i>average annual percentage changes</i> , AAPC) melanoma u jugoistočnoj Europi po zemljama: žene..... | 46 |
| Tablica 15. Statistika <i>goodness-of-fit</i> za dob-razdoblje-kohorta model koji najbolje odgovara podacima o incidenciji i mortalitetu od melanoma kože kod muškaraca i žena u Hrvatskoj | 52 |
| Tablica 16. Omjeri stopa incidencije i omjeri stopa mortaliteta od melanoma kože za kohorte rođene 1904. – 1984., dobiveni korištenjem modela dob-razdoblje-kohorta, Hrvatska. | 56 |
| Tablica 17 Novodijagnosticirani melanomi kože u Hrvatskoj za razdoblje 2000. – 2007. i za razdoblje 2008. – 2014. i udjeli prema ekstenziji šifre C43 desetog izdanja Međunarodne klasifikacije bolesti. | 58 |
| Tablica 18. Agregirani podaci novodijagnosticiranih melanoma kože u Hrvatskoj za razdoblje 2000. – 2007. i za razdoblje 2008. – 2014., udjeli prema ekstenzijama šifre desetog izdanja Međunarodne klasifikacije bolesti za melanom i usporedba s podacima o topografiji na razini Europe dobivenih tijekom <i>EUROCARE-5</i> studije za razdoblje 2000. – 2007.. | 59 |
| Tablica 19. Novodijagnosticirani melanomi kože prijavljeni Registru za rak Hrvatske u razdobljima 2000. – 2007. i 2008. – 2014. prema izvoru prijave. | 59 |

1. UVOD

1.1 Melanom kože

Melanom je zloćudni tumor koji nastaje malignom transformacijom melanocita, stanica koje stvaraju pigment (1,2). Melanociti nastaju iz prekursora u neuralnom grebenu, a osim u koži, nalaze i u oku, epitelu sluznica te u moždanim ovojnicama (1,2). Ova disertacija usredotočuje se na melanom koji nastaje iz melanocita smještenih u koži odnosno na melanom kože.

Postoji više različitih oblika melanoma kože. U bjelačkoj populaciji četiri glavna klasična tipa melanoma, koji se razlikuju na temelju njihovih kliničkih i histopatoloških odrednica, su površinski šireći melanom (engl. *superficial spreading melanoma*, *SSM*), nodularni melanom (NM), lentigo maligni melanom (LMM) te akralni lentiginozni melanom (1–5). Nešto rjeđi oblici su amelanotični melanom, dezmoplastični-neurotropni melanom te nevoidni melanom (spitzoidni melanom) (1,2).

1.2 Čimbenici rizika za melanom kože

Čimbenici rizika za melanom kože evaluirani su u više preglednih članaka te sustavnih preglednih članaka pojedinačnih istraživanja različitih ustroja (6–11). Iako se čimbenici rizika često preklapaju, može ih se podijeliti na fenotipske, zatim egzogene (koji su ponajprije vezani uz izlaganje ultraljubičastom zračenju), čimbenike rizika vezane uz različite bolesti u osobnoj anamnezi te genetske čimbenike rizika.

1.2.1 Fenotipski čimbenici rizika

Gandini i sur. još su 2005. publicirali ciklus meta-analiza vezanih uz čimbenike rizika za melanom (7–9). Neki od ključnih rezultata relativnog rizika za obolijevanje za pojedine fenotipske karakteristike koje se često citiraju kao bitne, poput fototipa prema Fitzpatricku (12), boje kože, kose i očiju, sunčevih pjegica te broja običnih i atipičnih nevusa sažeto su prikazani u **Tablici 1** (7). Fitzpatrickovi fototipovi variraju od tipa I (vrlo svijetla koža, plava ili crvena kosa, često pjegice, izrazito osjetljiva na ultraljubičasto zračenje, vrlo lako izgori, a nikad ili vrlo teško tamni na suncu) do tipa VI (tamnopigmentirana smeđa ili crna koža, crnosmeđe oči, tamna, crna kosa, nije osjetljiva na ultraljubičasto zračenje, prirodno tamna, crna) (12).

Tablica 1. Relativni rizik za obolijevanje od melanoma kože za karakteristike vezane uz boju kože, kose i očiju, sunčeve pjegice te broj običnih i atipičnih nevusa. *Prevedeno i prilagođeno prema Gandini i sur. (7,9).*

| Čimbenik rizika ili karakteristika | Relativni rizik | 95 % raspon pouzdanosti rizik |
|---|------------------------|--------------------------------------|
| <i>Boja i tip kože prema Fitzpatricku</i> | | |
| Svijetla naspram tamne | 2,06 | 1,68; 2,52 |
| I naspram IV | 2,09 | 1,67; 2,58 |
| II naspram IV | 1,84 | 1,43; 2,36 |
| III naspram IV | 1,77 | 1,23; 2,56 |
| <i>Gustoća sunčanih pjegica</i> | | |
| Visoka naspram niske | 2,10 | 1,80; 2,45 |
| <i>Boja očiju</i> | | |
| Plave naspram tamnih | 1,47 | 1,28; 1,69 |
| Zelene naspram tamnih | 1,61 | 1,06; 2,45 |
| Boje lješnjaka naspram tamnih | 1,52 | 1,26; 1,83 |
| <i>Boja kose</i> | | |
| Crvena naspram tamne | 3,64 | 2,56; 5,37 |
| Plava naspram tamne | 1,96 | 1,41; 2,74 |
| Svijetlosmeđa naspram tamne | 1,62 | 1,11; 2,34 |
| <i>Broj običnih nevusa po cijelom tijelu</i> | | |
| 0 – 15 naspram 101 – 120 | 6,89 | 4,63; 10,25 |
| 0 – 15 naspram 81 – 100 | 4,74 | 3,44; 6,53 |
| 0 – 15 naspram 61 – 80 | 3,26 | 2,55; 4,15 |
| 0 – 15 naspram 41 – 60 | 2,24 | 1,90; 2,64 |
| 0 – 15 naspram 16 – 40 | 1,47 | 1,36; 1,59 |
| <i>Broj atipičnih nevusa po cijelom tijelu</i> | | |
| 0 naspram 5 | 10,49 | 5,05; 21,76 |
| 0 naspram 4 | 6,55 | 3,65; 11,75 |
| 0 naspram 3 | 4,10 | 2,64; 6,35 |
| 0 naspram 2 | 2,56 | 1,91; 3,43 |
| 0 naspram 1 | 1,60 | 1,38; 1,85 |

1.2.2 Izlaganje ultraljubičastom zračenju

Ključnim egzogenim faktorom koji povećava rizik od obolijevanja smatra se izlaganje ultraljubičastom (engl. *ultraviolet*, UV) zračenju (1,2). To prije svega uključuje različite oblike izlaganja prirodnom, sunčevom zračenju. UV zračenje obuhvaća dio elektromagnetskog spektra valnih duljina 100 – 400 nm. Povijesno se pojedine valne duljine UV zračenja dalje kategoriziraju u tri podskupine: UVC (100 – 280 nm), UVB (280 – 315 nm) i UVA (315 – 400 nm).

UV zračenje potiče melanogenezu, stvaranje kožnog pigmenta melanina odn. 'tamnjenje'. Dva su osnovna oblika melanogeneze, ovisno o valnim duljinama UV zračenja koje ih induciraju: rana pigmentacija inducirana UVA zračenjem te kasna pigmentacija inducirana UVB zračenjem (13–15). Treba naglasiti da 'tamnjenje' nastaje kao reakcija kože na oštećenje DNK u stanicama, a melanin koji se stvara omogućuje vrlo slabu zaštitu od daljnjeg oštećenja (13–15). Međunarodna Agencija za istraživanje raka Svjetske zdravstvene organizacije (*IARC, WHO*) 2009. je klasificirala UV zračenje kao kancerogeno za ljude (Karcinogen grupe 1) (16). Najveći rizik nosi visoka razina intermitentnog izlaganja te izlaganje suncu koje rezultira opeklinama (8) (**Tablica 2**). Nešto recentnija meta-analiza kvantificirala je i rizik obolijevanja zbog izlaganja umjetnim izvorima u solarijima (10).

UV zračenje oštećuje DNA u stanicama stvaranjem premutagenih lezija, i to izravno, apsorpcijom fotona u DNA, ili neizravno, ekscitacijom drugih staničnih dijelova koji onda ulaze u interakciju s DNA. DNA puno bolje apsorbira UVB (280 – 315 nm) nego što apsorbira UVA te je stoga UVB 1000 puta učinkovitija u stvaranju ciklobutan-pirimidin dimera (CPD), najštetnijih premutagenih lezija (15,17,18). Kada se CPD-ovi ne repariraju mehanizmima staničnog popravka, ili ako dođe do greške u popravku, dolazi do prelaska citozina (C) u timin (T), ili tranzicije CC u TT odn. C > T i CC > TT

mutacije koje se smatraju karakterističnima za UV oštećenja (engl. *UV-signature mutations*) (15,19,20). Uz oštećenja DNA, UV zračenje također utječe na imunološki sustav kože i suprimira neke njegove bitne aspekte, što također pogoduje razvoju raka kože (15, 21–23).

Tablica 2. Relativni rizik za obolijevanje od melanoma kože za različite oblike izlaganja ultraljubičastom zračenju. *Prevedeno i prilagođeno prema Gandini i sur. (8) i Boniol i sur. (10).*

| Oblik izlaganja ultraljubičastom zračenju | Relativni rizik | 95% rasponi pouzdanosti |
|---|------------------------|--------------------------------|
| Visoka naspram niskoj razini ukupnog izlaganja suncu | 1,34 | 1,02; 1,77 |
| Visoka naspram niskoj razini intermitentnog izlaganja suncu | 1,61 | 1,31; 1,99 |
| Visoka naspram niskoj razini kroničnog izlaganja suncu | 0,95 | 0,87; 1,04 |
| Izražena naspram slaboj anamnezi opekline | 2,03 | 1,73; 2,37 |
| Korištenje (ikad) naspram nekorištenja (nikad) solarija | 2,06 | 1,30; 3,26 |

Eksperimenti na miševima pokazali su da je prijemčljivost za nastajanje melanoma zbog izlaganja UV zračenju najveća za vrijeme neonatalnog razdoblja (24), što se objašnjava i razlikom u imunološkom odgovoru ovisnom o dobi i bitnom ulogom interferona- γ (25). Sustavnim pregledom epidemioloških studija kojima se evaluiralo izlaganje suncu u djetinjstvu kao faktor rizika za nastanak melanoma u kasnijem životu zaključeno je da izlaganje visokim razinama sunčevog zračenja predstavlja značajan faktor rizika za obolijevanje od melanoma, iako povećanje rizika nađeno u više individualnih istraživanja nije bilo moguće kvantificirati meta-analizom (26). Isti sustavni pregled iznio je zaključak da i izlaganje u odrasloj dobi ipak igra ulogu (26). Četvrto izdanje „Europskog koda protiv raka” (engl. *European Code Against Cancer*) uključuje preporuku izbjegavanja pretjeranog izlaganja suncu, posebno za djecu, korištenje zaštitnih faktora i nekorištenje solarija (15).

Prema Greenovoj teoriji iz 1992. godine, postavljenoj temeljem analize tadašnjih epidemioloških podataka, kao i njegovih eksperimentalnih i kliničkih opservacija, melanociti su podložni malignoj transformaciji ovisno o anatomske lokalizaciji i postoji tzv. divergentni put nastanka melanoma, jedan za melanocite s nižom sklonosti proliferaciji, a drugi za one s višom sklonosti proliferaciji (27). Prema toj teoriji osobe koje imaju nižu sklonost k malignoj transformaciji melanocita trebaju biti kontinuirano izložene sunčevu zračenju kako bi došlo do klonalne ekspanzije alteriranih melanocita (27). Melanomi koji se razvijaju na ovaj način nalaziti će se zato vjerojatnije na dijelovima tijela koji su kronično izloženi suncu, po histološkom tipu biti lentigo maligna melanom (LMM) i javljati se u starijih pacijenata koji u anamnezi imaju solarna oštećenja kože i invazivne karcinome kože koji nisu melanom (engl. *Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC) (27). Drugi obrazac razvoja uključuje pojedince s većim brojem nevusa, što ukazuje na veću sklonost proliferaciji njihovih melanocita, a melanom se kod njih razvija na intermitentno eksponiranim dijelovima tijela kao što je trup. Po histološkom tipu su kod ovog obrasca nastanka melanomi površinsko šireći (SSM) ili nodularni (NM) te izostaje kronično oštećenje kože suncem ili NMSC, a češći su kod mlađih pojedinaca (27). Kasnije je više studija imalo rezultate koji su bili u skladu s teorijom o različitim mehanizmima nastanka melanoma ovisno o anatomske lokalizaciji. Podaci registra za rak iz Queenslanda (Australija) pokazali su da su melanomi koji se javljaju na glavi i vratu povezani sa kroničnom ekspozicijom, posebice onoj profesionalnoj u odrasloj dobi, dok su melanomi na trupu povezani sa intermitentnom ekspozicijom, u sklopu rekreativnih aktivnosti (28). U prilog Greenovoj teoriji ide i kasnija meta-analiza 24 opažajne studije koju su napravili Caini i suradnici jer su zaključili da je velik broj nevusa značajno povezan s melanomima koji se javljaju na dijelovima tijela koji nisu kontinuirano izloženi suncu (29).

1.2.3. Čimbenici rizika vezani uz osobnu anamnezu

Neki od čimbenika rizika koji se mogu vezati uz osobnu anamnezu te za koje postoje opsežniji dokazi navedeni su **Tablici 3**. Oni uključuju druge dermatoze vezane uz izlaganje UV zračenju kao što su indikatori aktiničkih oštećenja kože, premaligne lezije te NMSC, uključujući bazocelularni karcinom (engl. *Basal-cell Carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *Spinal-Cell Carcinoma*, SCC) (9,30). Povećani rizik imaju i osobe pod imunosupresijom zbog transplantacije organa (31,32), leukemije (33) ili uslijed zaraze HIV-om (34). Povećani rizik, čini se, imaju i osobe koje su u djetinjstvu oboljele od raka (35) te osobe oboljele od Parkinsonove bolesti kao što je prikazano u **Tablici 3**. Zaključeno je i da osobe koje obole od melanoma kasnije imaju veći rizik za razvoj Parkinsonove bolesti te je povezanost ove dvije različite bolesti vrlo kompleksna i još nije u potpunosti razjašnjena pa je stoga predmet daljnjih intenzivnih istraživanja (36–39). Nedavna meta-analiza je također našla povećani rizik od melanoma i kod osoba oboljelih od upalnih bolesti crijeva (40).

Relativni rizik za melanom bio je manji za pacijente sa sustavnim eritematoznim lupusom, u odnosu na opću populaciju, dok je u istoj populaciji pacijenata bio veći za ostale vrste raka (41).

Tablica 3. Relativni rizik za obolijevanje od melanoma kože za različite bolesti u osobnoj anamnezi.

| Faktor rizika u osobnoj anamnezi | RR, OR ili SIR | 95 % raspon pouzdanosti |
|--|----------------|-------------------------|
| Indikatori aktiničkih oštećenja kože i NMSC | | |
| Premaligne lezije i NMSC (9) | 4,28 (RR) | 2,80; 6,55 |
| Ostali indikatori aktiničkih oštećenja (9) | 2,02 (RR) | 1,24; 3,29 |
| NMSC (30) | 2,74 (RR) | 2,49; 3,02 |
| SCC (30) | 2,84 (RR) | 2,45; 3,29 |
| BCC (30) | 2,75 (RR) | 2,39; 3,16 |
| Imunosupresija | | |
| Transplantacija organa, ukupno (32) | 2,71 (RR) | 2,23; 3,30 |
| Transplantacija srca i jetre (32) | 5,27 (RR) | 4,50; 6,62 |
| Transplantacija bubrega (32) | 2,54 (RR) | 2,18; 2,96 |
| HIV infekcija prije dostupnog HAART-a* (34) | 1,28 (RR) | 1,10; 1,46 |
| HIV infekcija nakon dostupnog HAART-a* (34) | 1,50 (RR) | 1,12; 2,01 |
| Kronična limfocitna leukemija (33) | 3,88 (SIR) | 2,08; 7,22 |
| Ostalo | | |
| Parkinsonova bolest (38) | 2,11 (OR) | 1,26; 3,54 |
| Rak dječje dobi* (35) | 2,42 (SIR) | 1,77; 3,23 |
| Upalne bolesti crijeva (40) | 1,29 (IRR) | 1,09; 1,53 |
| Sustavni eritematozni lupus (41) | 0,65 (RR) | 0,50; 0,85 |

RR = relativni rizik; OR = engl. *odds ratio*, omjer izgleda; SIR= engl. *standardised incidence ratio*, standardizirani omjeri stopa incidencije *HAART = engl. *highly active antiretroviral therapy*, kao godina početka uzeta 1995.; **uključuju sarkome mekih tkiva i kosti, leukemije, limfome, malignome središnjeg živčanog sustava, Wilmsov tumor i neuroblastom.

Mnoga istraživanja evaluirala su povezanost korištenja različitih lijekova s rizikom pojave melanoma. Meta-analize nisu pokazale povezanost oralne kontracepcije (RR 1.04, 95% CI 0.92, 1.18) (42), i hormonske nadomjesne terapije (RR 1.16, 95% CI 0.93, 1.44) s razvojem melanoma kože (42). Korištenje (definirano kao više od dva propisivanja) naspram nekorištenja nesteroidnih protuupalnih lijekova (definirano kao

manje od ili jednako dva propisivanja) je, čini se, imalo protektivni učinak, obzirom da je nađen omjer stopa incidencije (engl. *incidence rate ratio*, IRR) od 0,87 (95 % CI 0,80; 0,95) (43). Neke studije potvrdile su takve rezultate, posebno u postmenopauzalnih žena (44,45), no bilo je i onih sa oprečnim rezultatima (46).

Mehanizmi mogućeg djelovanja actil-salicilne kiseline u tom smislu zahtijevaju daljnja istraživanja kako bi se razjasnili učinci (47). Povećana incidencija melanoma je nađena i u osoba koje boluju od upalnih bolesti crijeva liječenih TNF- α inhibitorima, s omjerom izgleda (engl. *Odds Ratio*, OR) 1,88 (95 % CI 1,08, 3,29) (40).

Istraživanjima s velikim uzorcima u Velikoj Britaniji i Francuskoj utvrđena je pozitivna povezanost s duljinom pri rođenju i kasnijom visinom u odraslih žena (48,49). Rizik od melanoma ovisan je i o dobi majke (manji za majke mlađe od 25 godina), redoslijedu rođenja (veći što je dijete prije rođeno) i broju djece u kućanstvu (50).

Rezultati vezani uz povezanost s porođajnom težinom bili su kontradiktorni (48–50). Od ostalih čimbenika koji su istraživani u kontekstu pojavnosti melanoma, rezultati nedavnih meta-analiza pokazali su da pušenje ima protektivni učinak (51–53), a posebno se to odnosi na melanome u području glave i vrata. Kofein također ima protektivni učinak konzumiran u višim količinama (≥ 393 mg/dan naspram < 60 mg/dan), i to izraženije kod žena i za melanome koji se javljaju na kronično fotoekspoziranim dijelovima tijela (54,55). Olsen i sur. utvrdili su da bi konzumacija omega-3 masnih kiselina mogla smanjiti rizik za melanom, ali i zaključili da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se prikupili kvalitetniji dokazi (56). Nadalje, rezultati istraživanja slučaja i kontrola nastalih u okviru projekta *EPIDERM* (engl. *European Prevention Initiative for Dermatological Malignancies*) pokazali su da traumatični događaji u prošlosti (uključujući gubitak člana obitelji ili prijatelja, gubitak

posla, tešku bolest, stres, depresiju i 'druge traume') također povećavaju rizik obolijevanja od melanoma, i to s omjerom izgleda od 3,50 (95 % CI 2,45 – 5,01) (57).

1.2.4 Genetski čimbenici rizika

Genetski čimbenici rizika kompleksni su i nisu još sasvim razjašnjeni, iako sasvim sigurno imaju važnu ulogu. Olsen i sur. u sustavnom su pregledu kojim su obuhvaćene 22 opažajne studije utvrdili da je OR za osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom 2,06 (95 % CI 1,72, 2,45), iako je heterogenost bila velika ovisno o ustroju studije i populaciji koja se proučavala (58). Istim sustavnim pregledom procijenjen je i populacijski pripisivi udio (engl. *Population Attributable Fraction*, PAF), kojim se u obzir uzimaju i RR i prevalencija bolesti u nekoj populaciji kako bi se odredila proporcija svih melanoma koji se mogu pripisati pozitivnoj obiteljskoj anamnezi (58). Utvrđeno je da je PAF u svim studijama bio 0,04 (95 % CI 0,032-0,045), ali je varirao od 0,007 u sjevernoj Europi do 0,064 u Australiji (58). U središnjoj Europi iznosio je 0,041, a na Sredozemlju 0,052. Drugim riječima, u središnjoj Europi se otprilike 4,1 %, a na Sredozemlju 5,2 % melanoma može pripisati pozitivnoj obiteljskoj anamnezi, što je više nego u ostalim dijelovima Europe (58). Zna se da se veliki dio obiteljske predispozicije za melanom može objasniti nasljednim mutacijama gena CDKN2A te da se penetracija takvih mutacija povećava s dobi (globalno od 30 % u dobi od 50 godina do 67 % u dobi od 80 godina) i geografski varira (npr. u dobi od 50 godina od 13 % u Europi do 50 % u SAD-u) (59,60). Istraživanjem provedenim u Hrvatskoj predispozicija za melanoma pronađena je u jednoj od osam ispitivanih obitelji (13 %) (61). Tijekom istraživanja u Sloveniji predispozicija je pronađena u 7 od 25 ispitivanih obitelji (28 %), dok je u

jednoj obitelji nađena mutacija L94Q koja nije prethodno identificirana ni u jednoj populaciji (62,63). Drugi lokus visokog rizika je CDK4 čija mutacija dovodi do sličnog fenotipa kao i CDKN2A jer su proteini koje kodiraju i CDKN2A i CDK4 uključeni u proces fosforilacije tumorskog supresora Rb (59,60). Mutacija BAP 1 (engl. *BRCA-1 Associated Protein*) često se javlja u obiteljskim oblicima uvealnog melanoma, ali i kod obitelji koje imaju nasljednu sklonost i uvealnim i kožnim melanomima (59,60). Od alela niskog do umjerenog rizika, odnosno gena s niskom penetracijom, u literaturi se kao bitan navodi MC1R (engl. *Melanocortin 1 Receptor*) (59,60). U slučaju gubitka njegove funkcije, fenotipski se umjesto eumelanina počinje stvarati feomelanin te se javlja blijeda koža, pjegice i crvena kosa (64). U objedinjenoj analizi RR za osobe koje imaju MC1R varijante koje rezultiraju crvenom kosom (engl. '*red hair variants*') bio je 2,44 (95 % CI 1,72-3,45) u usporedbi s divljim tipom, dok je za MC1R varijante koje ne rezultiraju crvenom kosom (engl. '*non red hair variants*') bio 1,1 (95 % CI 1,1 – 1,51) u usporedbi s divljim tipom (6,64,65). Zahvaljujući razvoju tehnologije i genomike, brojnim su cjelogenomskim analizama povezanosti (engl. *Genome Wide Association Studies, GWAS*) utvrđeni daljnji lokusi povećanog genetičkog rizika koji između ostalog utječu na pigmentaciju, broj nevusa, ali je uloga nekih i dalje nepoznata (66). Čini se da najveći učinak imaju lokusi povezani s učinkom na pigmentaciju, a nađeni su i lokusi sa svojevrsnim protektivnim učinkom (66). Daljnja istraživanja će vjerojatno razjasniti genetičku pozadinu melanoma (66). Za sada većina stručnjaka smatra da je melanom heterogena bolest koja se sastoji od biološki različitih podtipova koji vjerojatno nastaju uslijed različitih uzročnih puteva (6,59,60,66). Uloga epigenetike također je važna i intenzivno se istražuje (67).

1.3 Stupnjevanje i klasifikacija melanoma kože

Najprihvaćeniji sustav stupnjevanja i klasifikacije melanoma kože je ona AJCC-a (engl. *the American Joint Committee on Cancers*), točnije njezino sedmo izdanje iz 2010. godine temeljeno na principima TNM-a (engl. *tumor-node-metastasis, TNM*) te na dokazima o relevantnim prognostičkim faktorima kao što su debljina primarnog tumora, prisutnost ili odsutnost ulceracija, broj mitozna i sl. (68) (**Tablica 4**). Preporuke za stupnjevanje i klasifikaciju donesene su temeljem multivarijatne analize 30 946 pacijenata s melanomom u stadijima I, II i III, te 7972 pacijenata s melanomom u stadiju IV (68).

Petogodišnja i desetogodišnja preživljenja u Sjedinjenim Američkim Državama na temelju klasifikacije TNM variraju od 97 % i 93 % za pacijente s melanomima T1aN0M0 do 53 % i 39 % za pacijente s melanomima T4bN0M0 (68).

Stupnjevanje melanoma odvija se u dva koraka (1,68,69). Inicijalna klasifikacija temelji se na patohistološkom nalazu primarnog tumora, fizikalnom pregledu i na rezultatima radioloških pretraga (1,69). Prema hrvatskim dijagnostičkim algoritmima, daljnji korak je biopsija limfnog čvora stražara (engl. *sentinel lymph node biopsy, SLNB*), uz iznimku stadija 0 (*in situ* melanoma) ili melanoma u stadiju Ia, kod kojih SLNB nije predviđen (1,69). Rezultati SLNB stoga mogu promijeniti stadij u koji je melanom inicijalno klasificiran (1,68,69) (**Tablica 5**).

Tablica 4. Klasifikacija TNM. *Prevedeno i prilagođeno prema Balch i sur. 2009. (68)*

| Klasifikacija T | | |
|------------------------|--|---|
| | Debljina tumora u milimetrima | Ulceracija |
| T1 | ≤ 1,00 | a: Bez ulceracije, br. mitoza < 1mm ² b: S ulceracijom ili br. mitoza ≥ 1mm ² |
| T2 | 1,01 – 2,00 | a: Bez ulceracije b: S ulceracijom |
| T3 | 2,01 – 4,00 | a: Bez ulceracije b: S ulceracijom |
| T4 | > 4,00 | a: Bez ulceracije b: S ulceracijom |
| Klasifikacija N | | |
| | Broj regionalnih limfnih čvorova s metastazom | Vrsta metastaza |
| N1 | 1 | a: Mikrometastaze ¹ b: Makrometastaze ² |
| N2 | 2 – 3 | a: Mikrometastaze b: Makrometastaze c: <i>In transit</i> metastaze ili sateliti bez metastaza regionalnih limfnih čvorova |
| N3 | 4 ili više <i>in-transit</i> metastaza ili satelita uz metastaze regionalnih limfnih čvorova | |
| Klasifikacija M | | |
| | Lokalizacija udaljenih metastaza | Serumska laktat dehidrogenaza |
| M1a | Koža, potkožno tkivo, limfni čvorovi | Uredna |
| M1b | Pluća | Uredna |
| M1c | Ostali visceralni organi Bilo koja | Uredna Povišena |

Tablica 5. Stadiji melanoma 0 – IV *Prevedeno i prilagođeno prema Balch i sur. 2009. (68)*

| Stadij | Stupnjevanje TNM |
|---------------|--|
| 0 | Tumor in situ |
| IA | T1a N0 M0 |
| IB | T1b N0 M0; T2a N0 M0 |
| IIA | T2b N0 M0; T3a N0 M0 |
| IIB | T3b N0 M0; T4a N0 M0 |
| IIC | T4b N0 M0 |
| IIIA | T1 – 4a N1a M0; T1 – 4a N2a M0 |
| IIIB | T1 – 4b N1a M0; T1 – 4b N2a M0; T1 – 4a N1b M0; T1 – 4a N2b M0; T1 – 4a N2c M0 |
| IIIC | T1 – 4b N1b M0; T1 – 4b N2b M0; T1 – 4b N2c M0; bilo koji T N3 M0 |
| IV | bilo koji T, bilo koji N, M1 |

Prema podstadijima, desetogodišnje preživljenje varira od 93 % za melanom u stadiju IA do 39 % za stadij IIC (68). Debljina tumora je izrazito bitna odrednica preživljenja, obzirom da je kod melanoma T1 ($\leq 1,00$ mm) desetogodišnje preživljenje bilo 92 %, kod melanoma T2 (od 1,01 do 2,00 mm) 80 %, kod melanoma T3 (od 2,01 do 4,00 mm) 63 %, a kod melanoma T4 (> 4 mm) samo 50 % (68).

1.4 Dijagnostika i liječenje melanoma kože

Europske interdisciplinarne smjernice za dijagnozu i terapiju melanoma, nastale sustavnim pregledom literature i konsenzusom stručnjaka Europskog dermatološkog foruma (engl. *European Dermatology Forum*, EDF), Europskog udruženja za dermato-onkologiju (engl. *European Association of Dermato-Oncology*, EADO) i Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization of Research and Treatment of Cancer*, EORTC) iz 2012. (nove su bile očekivane u lipnju 2015.), preporučuju dijagnostičko-terapijski pristup sukladno stadiju melanoma AJCC (68,70). Prema navedenim smjernicama dijagnoza se postavlja klinički, a klasifikacija melanoma provodi prema sustavu AJCC (68,70). Preporučuje se da se primarna lezija kožnog melanoma ekscidira sa rubovima zdrave kože od 1-2 cm, ovisno o debljini. Međunarodne smjernice (uključujući američke, kanadske, europske i australske) po tom su pitanju uvelike konzistentne (70,71). SNLB se rutinski nudi pacijentima kao dio klasifikacijskog postupka kod tumora koja su deblji od 1 mm, iako nije bilo jasne koristi takvog pristupa u smislu preživljenja u vrijeme kada su smjernice publicirane (70). Pitanje adekvatne debljine tumora kod kojeg treba provesti SLNB područje je za koje postoji najslabiji konsenzus u međunarodnim smjernicama jer neke, poput američkih i australskih, sugeriraju da se SLNB provodi već kod tumora debljine 0,75 mm (71). Liječenje interferonom- α može se ponuditi pacijentima sa stadijima melanoma II i III kao adjuvantna terapija jer takvo liječenje povećava barem vrijeme bez pojave bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) te nešto manje jasno i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) (70). Naglašava se da je takvo liječenje povezano s povećanom toksičnošću. Kod udaljenih metastaza

sve mogućnosti kirurškog liječenja se moraju temeljito razmotriti (70). Kada izostanu kirurške mogućnosti liječenja, indicirana je sustavna terapija. Uz konvencionalnu kemoterapiju, ističe se da nove mogućnosti nude BRAF inhibitori poput vemurafeniba za pacijente koji imaju melanom s BRAF mutacijama i CTLA-4 protutijelo ipilimumab (70). Terapijske odluke kod pacijenata sa stadijem IV trebale bi se primarno donositi u interdisciplinarnom onkološkom timu (70). Recentnije kliničke smjernice Europskog društva za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) iz 2015. za metastasku bolest (stadij IV) predlažu kao prvu i drugu liniju terapije anti-PD1 protutijela (pembrolizumab, nivolumab), ipilimumab, anti-CTLA4 protutijelo, za sve pacijente te kombinacije BRAF/MEK inhibitora za pacijente s BRAF-mutacijama melanoma, s razinom dokaza II, i preporukom razine B (72). Iste smjernice navode da se, u slučaju nedostupnosti kliničkih ispitivanja novih odobrenih ciljanih terapija, mogu primijeniti citotoksični lijekovi poput dakarbazina ili temozoloida, ali sa umjerenom aktivnosti (razina dokaza II, preporuka razine C) (72).

Hrvatske „Kliničke smjernice liječenja i praćenja melanoma” prezentirane su kao zaključak 2. simpozija „Melanom. Nove spoznaje, prijedlog liječenja” u studenom 2012. godine gdje je u uredničkom odboru bilo više relevantnih stručnjaka raznih disciplina iz zagrebačkih ustanova (69). Navedene smjernice uglavnom prate europske i definiraju dijagnostičku obradu, liječenje, adjuvantno liječenje i kontrolne preglede koji se preporučuju za svaki od stadija AJCC-a (68,69). Recentniji i opsežniji pregled multidisciplinarnog dijagnostičko-terapijskog pristupa melanomu hrvatskih autora objavljen je u udžbeniku „Melanom. Udžbenik i atlas”, a uključuje i osvrt na novije farmakološke mogućnosti u terapiji (1). „Smjernice za praćenje bolesnika s melanomom” Referentnog centra za melanom Ministarstva zdravlja iz 2015. prikazane su u **Tablici 6** (1).

Tablica 6. Referentni centar za melanom Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, 2015. Smjernice za praćenje bolesnika s melanomom (uz dopuštenje prof.dr.sc. Mirne Šitum).

Referentni centar za melanoma Ministarstva zdravlja RH, 2015. g. Smjernice za praćenje bolesnika s melanomom

| Stadij | Dermatološki pregled | | | | UZV regionalnih limfnih čvorova i ožiljka (i abdomena) | | | Onkomarkeri: S 100 B, LDH | | | Radiološke pretrage: RTG/MSCT/MR/PET/CT | | | |
|---|---|----------|----------|--------|--|-------|----------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|---|----------------------------|-------|--------|
| | Godine | 1.-3. | 4.-5. | 6.-10. | > 10. | 1.-3. | 4.-5. | 6.-10. | 1.-3. | 4.-5. | 6.-10. | 1.-3. | 4.-5. | 6.-10. |
| T0 (melanom <i>in situ</i>) | 6-12 mj. | 12 mj. | 12 mj. | 12 mj. | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IA (debljina < 1,0 mm bez ulceracije) | 6 mj. | 6-12 mj. | 12 mj. | 12 mj. | 6 mj.* | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| IB – IIB (debljina < 1,0 mm s ulceracijom, debljina < 4,0 mm bez ulceracije) | 3-6 mj. | 6-12 mj. | 6-12 mj. | 12 mj. | 6 mj. | - | - | 6 mj. | - | - | ** | *** | - | - |
| IIC-IIIC (debljina > 4,0 mm s ulceracijom, pozitivan SLN, meta reg. I.č., satelitske ili <i>in transit</i> metastaze) | 3 mj. | 3-6 mj. | 6 mj. | 12 mj. | 3 mj. | 6 mj. | prema kliničkoj indicaciji | 3 mj. | 6 mj. | prema kliničkoj indicaciji | 6 mj. | prema kliničkoj indicaciji | - | - |
| IV | Individualan pristup; dinamika praćenja i odabira pretraga ovisno o fazi bolesti i kliničkoj indicaciji | | | | | | | | | | | | | |

Kod svih pacijenata preporučuju se mjesečni samopregledi kože, a od stadija IA i redoviti mjesečni samopregledi regionalnih limfnih čvorova

* Za stadij IA nije potrebno rutinski raditi UZV abdomena

** Rtg pluća na početku, zbog eventualne potrebe za usporedbom u kasnijem praćenju napredovanja bolesti

*** CT, MR i PET/CT prema kliničkoj indicaciji

UZV=ultrazvuk, LDH=laktat-dehidrogenaza, RTG=roentgen, MSCT=višeslojna kompjutorizirana tomografija (od engl. *multi-slice computed tomography*), MR=magnetska rezonanca, PET=pozitronska emisijska tomografija, CT=kompjutorizirana tomografija, SLN=limfni čvor čuvar, od engl. *sentinel lymph node*

1.5 Incidencija i mortalitet melanoma kože u Europi

1.5.1 Incidencija

Prema procjenama iz baze podataka EUCAN, u Europi je u 2012. od melanoma kože oboljelo ukupno 47 241 muškaraca i 53 098 žena (73). Melanom kože je u 2012. s dobno standardiziranim stopama (europska populacija) od 11,4/100 000 bio deseti najučestaliji rak u muškaraca u Europi, a sedmi najučestaliji rak u žena u Europi s dobno standardiziranom stopom (europska populacija) od 11,0/100 000 (73). U Hrvatskoj je po učestalosti melanom bio dvanaesti rak u muškaraca te osmi rak u žena (73).

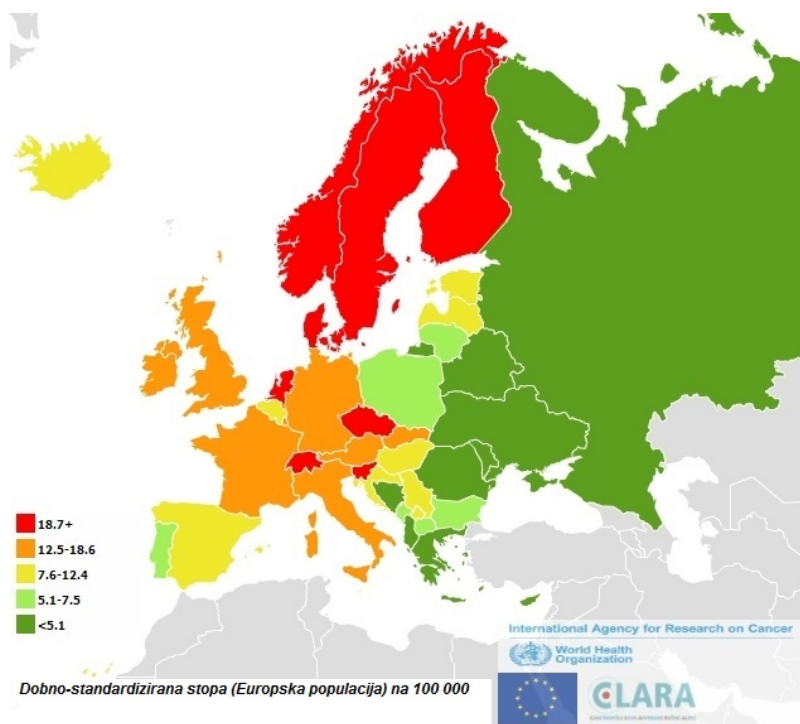
Prema procjenama EUCAN-a dobno standardizirane (europska populacija) stope incidencije u muškaraca u Europskoj uniji (EU 27) u 2012. varirale su od najviših 24,1/100 000 u Švedskoj do najnižih 3,8/100 000 u Grčkoj (**Slika 1**) (73). Najviše stope na kontinentu imale su Švicarska (26,8/100 000) i Norveška (26,6/100 000). U Hrvatskoj je dobno standardizirana stopa incidencije od 12,0/100000 bila srednje visoka i nešto niža od prosjeka EU-a (27) od 13,2/100000 kao i nešto viša od prosjeka cijelog kontinenta od 11,4/100 000 (73).

Dobno standardizirane (europska populacija) stope incidencije u žena u EU-u varirale su od najviših 26,6/100000 u Danskoj do najnižih 2,6/100000 u Grčkoj (**Slika 2**). Slično kao kod muškaraca, najviše stope u cijeloj Europi imale su Švicarska, ostale skandinavske zemlje i Nizozemska. U Hrvatskoj je dobno standardizirana

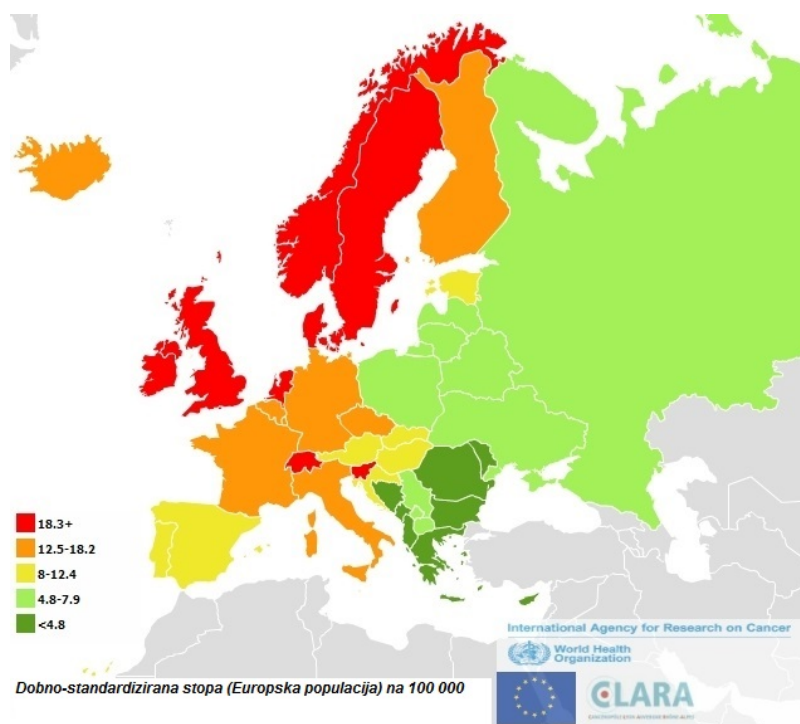
stopa incidencije u žena od 11,9/100 000 bila srednje visoka, te, kao i kod muškaraca, nešto niža od prosjeka EU-a (13,1/100000) i viša od prosjeka cijelog kontinenta od 11,0/100 000 (73).

I kod muškaraca i kod žena prisutan je silazni gradijent stopa incidencije sa zapada prema istoku (**Slika 1** i **Slika 2**) (73). Drugim riječima, stope incidencije su u pravilu više u zapadnim dijelovima Europe, dok su na istoku kontinenta stope niže. Posebice visoke stope ima sjeverozapadni dio kontinenta odn. skandinavske zemlje, i Nizozemska, a kod žena i Velika Britanija i Irska. Većina zemalja srednje i jugozapadne Europe u pravilu ima nešto više stope incidencije u oba spola od istočnijih i sjevernijih regija, posebice kod muškaraca (**Slika 1**). Posebno se ističu Slovenija, Češka i Slovačka, koje sa stopama u muškaraca od 21,2, 19,1 i 14,9/100 000 imaju višu incidenciju od prosjeka EU-a (**Slika 1**). Kod žena pak samo Slovenija (20,5/100 000) i Češka (15,3/100 000) imaju višu incidenciju od prosjeka EU-a (**Slika 2**) (73).

Slika 1. Dobno standardizirane stope (europska populacija) incidencije melanoma kože na 100 000; Europa, muškarci. *Prema procjenama EUCAN-a 2012. (73)*



Slika 2. Dobno standardizirane stope (europska populacija) incidencije melanoma kože na 100,000; Europa, žene. *Prema procjenama EUCAN-a 2012. (73)*



1.5.2 Mortalitet

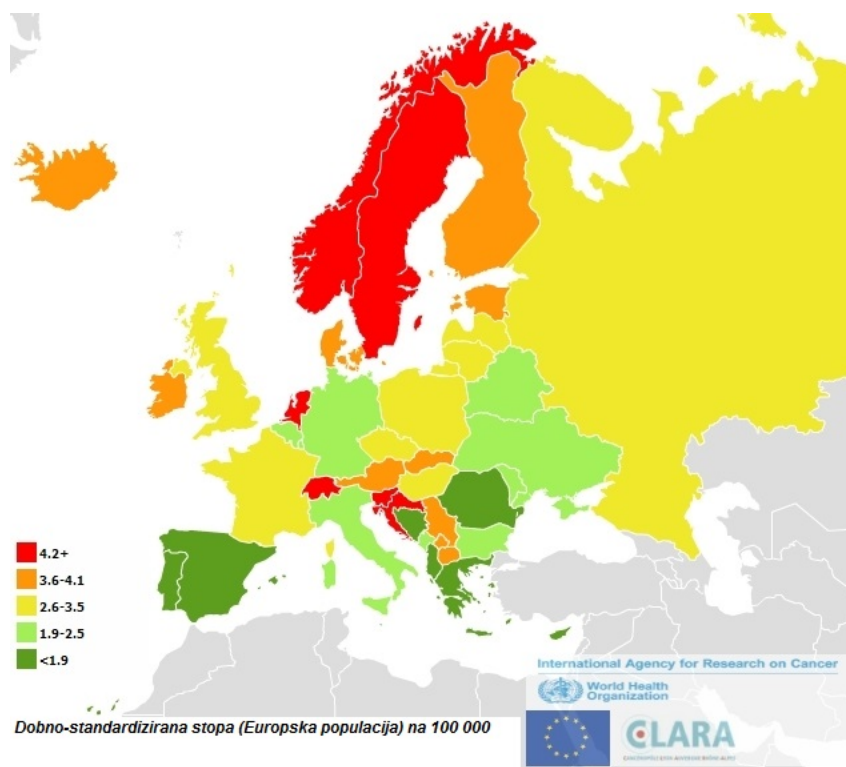
Prema procjenama iz baze podataka EUCAN-a, u Europi je u 2012. od melanoma kože umrlo ukupno 12 051 muškaraca i 10 148 žena (73). Melanom kože je u 2012. s dobno standardiziranim stopama (europska populacija) mortaliteta od 2,8/100 000 bio deseti rak u muškaraca u Europi, te petnaesti najučestaliji rak u žena u Europi s dobno standardiziranom stopom (europska populacija) mortaliteta od 1,8/100 000. U Hrvatskoj je melanom u 2012. imao petnaestu najvišu dobno standardiziranu stopu mortaliteta (europska populacija) od raka i u muškaraca i u žena (73).

Prema procjenama EUCAN-a dobno standardizirane (europska populacija) stope mortaliteta u muškaraca u Europskoj uniji (EU) u 2012. varirale su od najviših 5,1/100 000 u Švedskoj do najnižih 1,6/100 000 u Grčkoj (**Slika 3**) (73). Najviše stope na kontinentu imala je Norveška (7/100 000). U Hrvatskoj je dobno standardizirana stopa mortaliteta od 4,2/100 000 bila šesta najviša u Europi te viša od prosjeka EU-a i cijele Europe koje su obje bile 2,8/100 000 (73).

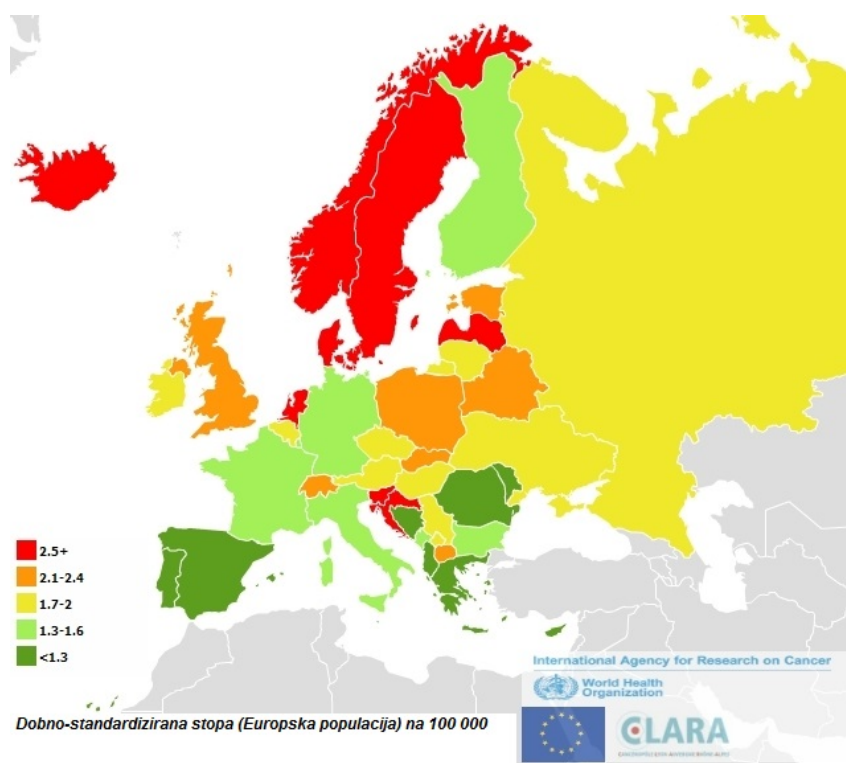
Dobno standardizirane (europska populacija) stope mortaliteta u žena u EU-u varirale su od najviših 4,3/100 000 u Sloveniji do najnižih 0,6/100 000 na Cipru (**Slika 4**) (73). Slično kao kod muškaraca, najviše stope u cijeloj Europi imale su uz Sloveniju skandinavske zemlje i Nizozemska. U Hrvatskoj je dobno standardizirana (europska populacija) stopa mortaliteta u žena od 2,7/100 000 bila sedma najviša u Europi te, kao i kod muškaraca, viša od prosjeka EU-a i Europe (1,8/100 000) (73).

I kod muškaraca i kod žena prisutan je uzlazni gradijent stopa mortaliteta sa zapada prema istoku (**Slika 3** i **Slika 4**) (73). Drugim riječima, stope mortaliteta su u pravilu niže u zapadnim dijelovima Europe dok su na istoku kontinenta stope više. Iznimka u zapadnom dijelu Europe su skandinavske zemlje i Nizozemska koje imaju visoke stope mortaliteta. Područje srednje i jugozapadne Europe u pravilu ima nešto više stope mortaliteta u oba spola od istočnih i sjevernijih regija, posebice kod muškaraca (**Slika 3**)(73). Visokim mortalitetom posebno se ističu Slovenija i Hrvatska koje sa stopama u muškaraca od 4,5 i 4,2/100 000 imaju viši mortalitet od prosjeka EU-a (**Slika 3**). Srbija, Makedonija i Slovačka također imaju stope mortaliteta više od prosjeka EU, ali nešto niže od onih u Hrvatskoj i Sloveniji (73). Uz Sloveniju koja kod žena ima najvišu dobno standardiziranu (europska populacija) stopu mortaliteta u Europi, i Hrvatska ima vrlo visoke stope mortaliteta, dok Slovačka i Makedonija također imaju viši mortalitet od prosjeka EU-a (**Slika 4**) (73).

Slika 3. Dobno standardizirane stope (europska populacija) mortaliteta melanoma kože na 100 000; Europa, muškarci. Prema procjenama EUCAN-a 2012. (73)



Slika 4. Dobno standardizirane stope (europska populacija) mortaliteta melanoma kože na 100 000; Europa, žene. Prema procjenama EUCAN-a 2012. (73)



1.6 Politički, socio-ekonomski i tehnološki kontekst

Rezolucija Europskog parlamenta o borbi protiv raka u proširenoj Europskoj uniji (EU) od 10. travnja 2008. (2009/C 247 E/04) prepoznala je potrebu da se se isprave nejednakosti u preživljenju od raka, posebice kod novih zemalja članica EU-a u odnosu na stare, između ostalog i kroz poboljšanje registracije raka (74). Problem pristupa inovativnim lijekovima također se ističe kao jedan od razloga za te nejednakosti (74). Stoga poziva Europsku komisiju da poduzme odgovarajuće aktivnosti u svrhu smanjivanja navedenih razlika, između ostalog da se unaprijedi registracija raka te da se osigura i dostupnost inovativnih lijekova za rak svim pacijentima kojima su oni potrebni u svim zemljama članicama, uz ostale relevantne aktivnosti (74). Prema članku 152. Sporazuma Europske komisije, unatoč smjeru na koje je ukazao Europski Parlament navedenom rezolucijom, za provedbu su ipak i dalje odgovorne pojedine zemlje članice pa tako i Hrvatska (75).

Forsea i sur. su za europske zemlje proučavali omjere stopa mortaliteta i incidencije (engl. *mortality to incidence ratio, MIR*) melanoma koji im je, u nedostatku pravih analiza preživljenja poslužio kako bi usporedili prognoze pacijenata u različitim regijama kontinenta (76). U istoj su studiji pronašli jaku negativnu povezanost MIR-a sa zdravstvenom potrošnjom po glavi stanovnika, s tim da je Pearsonov koeficijent korelacije bio -0,76 ($p < 0,05$) (76). Nove zemlje članice EU-a imale su lošije pokazatelje od starih i Hrvatska u tom smislu nije bila iznimka (76).

Prema procjeni dobivenoj *on-line* analizom u bazi podataka *Global Burden of Disease* Sveučilišta u Washingtonu (77) melanom kože je u Republici Hrvatskoj u

2013. uzrokovao gubitak ukupno 4 297,04 (95 % CI 2 772,96 – 5 803,93) godina života prilagođenih invaliditetu (engl. *Disability Adjusted Life Years – DALYs*) [(77) <http://ihmeuw.org/3rci>], odnosno gubitak od 100,27 (95 % CI 64,71 – 135,44) DALY-a na 100 000 stanovnika [(77) <http://ihmeuw.org/3rch>] što predstavlja grubu kvantifikaciju posljedica te bolesti na razini društva u Hrvatskoj. Prema istoj bazi podataka, melanom kože je za sve dobne skupine, za oba spola 2013. bio uzrok 0,34 % (95 % CI 0,21 % – 0,44 %) svih smrti u Republici Hrvatskoj [(77) <http://ihmeuw.org/3rce>], 0,51 % (95 % CI 0,33 % – 0,68 %) ukupnih izgubljenih godina života, (engl. *Years of Life Lost - YLLs*) [(77) <http://ihmeuw.org/3rcd>] te 0,32 % (95 % CI 0,2% – 0,43 %) ukupnih izgubljenih DALY-a [(77) (<http://ihmeuw.org/3nvp>)]. Ti udjeli su značajno veći u mlađim dobnim skupinama pa je u skupini 15-49 godina za oba spola 2013. godine melanom bio uzrok 1,19 % (95 % CI 0,79 % – 1,63 %) svih smrti u Republici Hrvatskoj [(77) <http://ihmeuw.org/3rce>], 1,16 % (95 % CI 0,77 % – 1,59 %) svih YLL te 0,46 % (0,3 % – 0,67 %) ukupnih izgubljenih DALY-a (77).

Recentnim sustavnim pregledom pregledan je niz studija različitih ustroja koje su evaluirale povezanost socio-ekonomskih čimbenika i čimbenika vezanih uz životni stil sa stopama incidencije i mortaliteta od melanoma (78). Populacije sa višim socio-ekonomskim statusom tipično imaju višu incidenciju i niži mortalitet od melanoma (78). Tome u prilog su išli rezultati više studija koje su pronašle povezanost stopa incidencije i mortaliteta te prognoze melanoma kože s faktorima kao što su razina ekonomske deprivacije, obrazovanje i razina obrazovanja, zaposlenost, prihod i sl. (78). Također, relevantni su se pokazali čimbenici vezani uz stil života, prije svega oni vezani uz pojedine profesije (npr. piloti i kabinsko osoblje) (78). Više studija

proučavalo je i utjecaj hobija i načina na koji se provodi slobodno vrijeme (posebno vezano uz izlaganje suncu) (78). Većina studija koje su obuhvaćene ovim sustavnim pregledom provedeno je u zemljama sjeverne Amerike, Australije te zapadne i sjeverne Europe, dok je dokaza iz tranzicijskih zemalja, uključujući i Hrvatsku, puno manje (78).

Tehnološki razvoj doveo je do napretka u dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima. Razvijeno je više alata za procjenu individualnog rizika za razvoj melanoma na epidemiološkim studijama (79). Tehnološki unaprijeđene dijagnostičke mogućnosti uključuju dermatoskopiju, usporedne fotografije cijelog tijela, konfokalnu mikroskopiju, multispektralne uređaje koji koriste automatsku programsku podršku za analizu slika, električnu impedancijsku spektroskopiju te aplikacije pametnih telefona (79). Recentni napredak u terapiji uznapredovalih melanoma obilježen je pojavom klinički učinkovitih lijekova usmjernih na BRAF pozitivne tumore (80). Samo osam godina nakon otkrića samih BRAF mutacija kod melanoma (81), u 2010. objavljena su izvješća o kliničkoj učinkovitosti prve aktivne tvari, koja je sada poznata kao vemurafenib (80). Kasnije su se uz BRAF inhibitore pojavili i MEK inhibitori te KIT inhibitori kao i druge mogućnosti terapije, posebice imunoterapije (80). Sažeto su prikazane u **Tablici 7**. Ipak, s vremenom se rezistencija na ciljane terapije nametnula kao bitan problem, zajedno s nuspojavama koje su također navedene u **Tablici 7** (80). U tijeku su daljnja istraživanja, a pretpostavlja se da će s vremenom genetsko profiliranje tumora omogućiti personaliziranu terapiju koja će se sastojati od kombinacije više lijekova pa će se time postići dugotrajnija supresija bolesti (80,82).

Tablica 7. Nove terapije za melanom

Prevedeno i modificirano prema Griewank i sur. 2014. (80)

| Inhibitor | Mutacijski profil | Lijek | Nuspojave |
|---------------|--------------------|---|--|
| BRAF | BRAF V600 | Vemurafenib Dabrafenib | Razvoj proliferativnih kožnih lezija |
| MEK | BRAF NRAS WT | Trametinib MEK 162 | Proljevi, akneiformni dermatitis, drugi osipi, periferni i facijalni edemi, okularna toksičnost |
| KIT | KIT | Imatinib Nilotinib Sunitinib Danatinib | Poremećaji hematopoeze, gastrointestinalni simptomi, edemi, osipi, poremećaji jetrenih enzima i bilirubina |
| CTLA-4 | Svi melanomi | Ipilimumab (Tremelimumab) | Autoimune bolesti |
| PD-1 PD-L1 | Svi melanomi | Nivolumab MK-3475 BMS-936559 | Autoimune bolesti |

BRAF= engl. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; MEK= MAPK/ERK kinaze (engl. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*); NRAS= engl. *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*; WT= divlji tip, engl. *wild type* za BRAF i NRAS; KIT= engl. *v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog*; CTLA-4= engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*; PD-1= protein programirane stanične smrti 1; PD-L1= ligand programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed cell death 1 ligand*).

1.7 Ranija epidemiološka istraživanja melanoma kože u Hrvatskoj i Europi

Epidemiološke odrednice melanoma u Hrvatskoj proučavane su na temelju podataka prikupljenih u Registru za rak već od 1968. (83). Nekoliko je recentnijih epidemioloških studija proučavalo pojavnost melanoma na nacionalnoj i na regionalnoj razini u Hrvatskoj, uz korištenje različitih metoda i pristupa (84–90). Lipozenčić i sur. proučavali su stope incidencije melanoma kože i NMSC za razdoblje od 2003. – 2005. na razini Hrvatske (84). Malatestinić i sur. pronašli su porast u stopama incidencije i mortaliteta na razini Hrvatske u razdoblju od 1999. do 2008., a na razini Primorsko-Goranske županije od 2003. do 2008. (87). U Osječko-baranjskoj županiji porast incidencije (od 2000. do 2006.) i mortaliteta (od 2000. do 2008.) od melanoma kože zabilježen je u oba spola i u svim dobnim skupinama, s tim da se melanom najčešće javljao na trupu kod muškaraca, a na donjim ekstremitetima kod žena (89). Podaci za 800 pacijenata registriranih u razdoblju od 2002. – 2007. u Referentnom centru za melanom Kliničkog bolničkog centra Sestara Milosrdnica u Zagrebu pokazuju da se kod muškaraca melanom najčešće javljao na leđima i na prsima, a kod žena najčešće na donjim ekstremitetima i na leđima (85). Najčešći je bio SSM, a prosječna debljina tumora kod dijagnoze u promatranom razdoblju bila je 2,24 mm (85). Epidemiološke teme uključene su i u zbornik radova Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti „Melanom” iz 2009. (91). Kod muškaraca su dijagnosticirani deblji tumori nego kod žena (85). Slični podaci vezano uz deblje melanome kod muškaraca nađeni su u studiji provedenoj u Kliničkom bolničkom centru Rijeka za 157 pacijenata registriranih u nešto ranijem razdoblju (od 1988. do 1998.) (88). Melanom se najčešće javljao na trupu i ramenima kod muškaraca i na

donjim i gornjim ekstremitetima kod žena (88). Kod mlađih ljudi česta je lokalizacija bila rame (88). Prema podacima iz Klinike za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb za razdoblje 2003. - 2006., melanom je bio rjeđi u toj ustanovi od NMSC-a, nađen i verificiran u 1,58 % svih slučajeva kožnih tumora (n = 46), najčešće u starijim dobnim skupinama (54,3 %), te najčešće na leđima kod muškaraca, a na licu i leđima kod žena (90).

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2.1 Hipoteza

Incidencija malignog melanoma kože, kao i specifični mortalitet u Republici Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe, pokazuju pozitivni trend. Ti se trendovi razlikuju po dobi, spolu i kohorti rođenja.

2.2 Ciljevi

2.2.1 Opći cilj

Analizirati trendove incidencije i mortaliteta malignog melanoma kože u Republici Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe.

2.2.2 Specifični ciljevi

- 1.** Opisati i kvantificirati trendove incidencije i mortaliteta malignog melanoma kože prema dobi i spolu u posljednjem dvadesetogodišnjem razdoblju u Hrvatskoj te u desetogodišnjem razdoblju u zemljama jugoistočne Europe
- 2.** Utvrditi koji model (dob, dob-razdoblje, dob-kohorta ili dob-razdoblje-kohorta) najbolje opisuje trendove incidencije i mortaliteta u muškaraca i žena u Hrvatskoj
- 3.** Utvrditi rizike pojedinih kohorti rođenja u Hrvatskoj u odnosu na referentnu kohortu
- 4.** Usporediti trendove incidencije i mortaliteta malignog melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe s ostalim europskim zemljama sa srednje visokom i visokom incidencijom te visokim mortalitetom.

3. IZVORI PODATAKA I STATISTIČKE METODE

3.1 Izvori podataka

Melanom kože definiran je pomoću šifre 172 (172.0 – 172.9) u 9. Međunarodnoj klasifikaciji bolesti te šifre C43 (C43.0 – C43.9) u 10. Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (92,93).

3.1.1 Izvori podataka za Hrvatsku, 1988. – 2008. (94)

Korišteni su podaci o broju oboljelih Registra za rak Republike Hrvatske, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (94,95) te podaci o broju umrlih iz mortalitetne baze podataka Svjetske zdravstvene organizacije (94,96). Za izračunavanje dobno-specifičnih i dobno-standardiziranih stopa korištene su procjene stanovništva UN-a iz 2010. (94,97).

3.1.2 Izvori podataka za zemlje jugoistočne Europe, 2000. – 2010. (98)

Kao izvori podataka za incidenciju i mortalitet u razdoblju od 2000. do 2010. korišteni su podaci deset populacijskih registara za rak prikazanih u **Tablici 8**. U slučaju dostupnosti podataka tek nakon 2000. godine, korišteni su podaci za najranije dostupno razdoblje, a godina od koje je incidencija dostupna prikazana je u **Tablici 8**. Suradnja navedenih registara uspostavljena je u okviru projekta *EUROCOURSE* FP7 osnivanjem Mreže registara za rak jugoistočne Europe (engl. *South East European Cancer Registry Group*) (98)

Tablica 8. Karakteristike populacijskih registara za rak iz jugoistočne Europe koji su korišteni kao izvori podataka. *Prevedeno i prilagođeno iz Barbarić i sur. (98)*

| Zemlja | Status EU članstva (od godine) ¹ | Područje/Registar | Incidencija dostupna od | Populacija | | | Doprinos podacima europskim kolaborativnim studijama | |
|-------------------------------------|--|------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|---|
| | | | | N ² | 70+ godina ³ (%) | Nacionalna pokrivenost (%) | Podaci u ECO | Sudjelovanje u međunarodnim -EU studijama |
| Bosna i Hercegovina ^a | Pot. kandidat | RR Republike Srpske | 2000. | 1,4 | 14 | 35 | Ne | - |
| Bugarska | Član (2007.) | Bugarski nacionalni RR | 1952. | 7,5 | 12 | 100 | 2012. | CI5 EC |
| Hrvatska | Član (2013.) | Hrvatski nacionalni RR | 1962. | 4,3 | 13 | 100 | 2012. | CI5 EC |
| Cipar ^b | Član (2004.) | RR Cipar | 1998. | 0,9* | 9 | 100 | 2012. | CI5 |
| Češka | Član (2004.) | Češki nacionalni RR | 1976. | 11 | 10 | 100 | 2012. | CI5 EC |
| Malta | Član (2004.) | RR Malta | 1991. | 0,46* | 10 | 100 | 2012. | CI5 EC BCC |
| Rumunjska | Član (2007.) | Regionalni RR Cluj | 1970. | 0,7* | 11 | 12 | 2012. | CI5 EC |
| Srbija | Kandidat | RR Centralne Srbije | 1996. | 5,3 | 13 | 100 | 2012. | CI5 |
| Slovačka ^c | Član (2004.) | RR Republike Slovačke | 1976. | 5,4 | 8 | 100 | 2012. | CI5 EC |
| Slovenija | Član (2004.) | RR Slovenije | 1950. | 2,1 | 12 | 100 | 2012. | CI5 EC EUN |
| Turska | Kandidat | RR Izmir | 1993. | 4,0 | 6 | 5,3 | 2012. | CI5 |

Skraćenice: RR= Registar za rak; ECO = European Cancer Observatory u rujnu 2012. ili 2014. (<http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>); CI5= cancer Incidence in 5 continents, vol X. Lyon: IARC, 2013; EC= Cancer Survival in Europe (uključuje Haemacare i Rarecare), Adults Eurocare V, Lancet Oncology 2014.; BCC= EU DG Sanco Epiderm projekt o izvorima incidencije BCC. Prevention initiative for dermatological malignancies: where do we stand? Br J Dermatol. 2012. Aug; 167 Suppl 2: v-vi, 1-110; EUN= Eunice project on survival methodology (Brenner/Gondos Eur J Cancer 2008.; 44, 1463-75).

¹ http://ec.europa.eu/enlargement/countries/check-current-status/index_en.htm

² Milijuni, u 2010. *Registri koji pokrivaju populaciju manju od milijun.

³ U 2010.

^a Incidencija 2001.-10., mortalitet 2005.-10.

^b Incidencija 2000.-08., mortalitet 2004.-10.

^c Incidencija 2000.-08.

U **Tablici 8** prikazane su i dodatne relevantne karakteristike registara koji su korišteni kao izvor podataka u izradi disertacije, uključujući status članstva pojedinih zemalja u Europskoj uniji, regiju odnosno zemljopisno područje te populaciju koju određeni registar pokriva, kao i sudjelovanje u međunarodnim studijama (98).

Moguće odrednice trendova incidencije i mortaliteta od melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe u kontekstu kojih se trendovi kasnije interpretiraju prikazani su u **Tablici 9** (98).

3.1.3 Analiza dob-razdoblje kohorta modelima za Hrvatsku, 1989. – 2013. (99)

Za analizu dob-razdoblje kohorta modelima od 1989. do 2013. korišteni su podaci o broju oboljelih Registra za rak Republike Hrvatske Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (95), podaci o broju umrlih od melanoma kože mortalitetne baze podataka Svjetske zdravstvene organizacije (100) te procjene stanovništva UN-a iz 2015. (101).

3.1.4 Analiza prema lokalizaciji za Hrvatsku, 2000. – 2014 (102)

Podaci Registra za rak Republike Hrvatske Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo korišteni su za izračunavanje udjela melanoma prema lokalizaciji u razdoblju 2000. – 2014.

Tablica 9. Moguće odrednice trendova incidencije i mortaliteta od melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe. *Prevedeno i prilagođeno iz Barbarić i sur. (98)*

| Zemlja | Lingvistička klasifikacijska skupina službenog jezika ^a | Geografska širina glavnog/regionalnog grada ^b | Morska obala | Potrošnja u inozemnom turizmu po glavi stanovnika u \$US ^c | | Godina pridruživanja kampanji Euromelanoma (103) | EUROCARE 5 Relativno preživljenje za razdoblje 1999. - 2007. ⁽¹⁰⁴⁾ | | Zdravstvena potrošnja po glavi stanovnika u \$US (105) |
|---------------------|--|--|--------------|---|-------|--|---|--------|--|
| | | | | 1995. | 2010. | | 1-god. | 5-god. | |
| Bosna i Hercegovina | Zapadni južnoslavenski | 44° 49' N | Da | N/A | N/A | 2011. | Nije sudjelovala | | 447 |
| Bugarska | Istočni južnoslavenski | 42° 41' N | Da | 37 | 187 | 2006. | 79 % | 50 % | 516 |
| Hrvatska | Zapadni južnoslavenski | 45° 48' N | Da | 90 | 198 | 2008. | 85 % | 71 % | 908 |
| Cipar | Grčki | 35° 10' N | Da | N/A | N/A | 2000. | Nije sudjelovao | | 1,949 |
| Češka | Češko-slovački zapadnoslavenski | 50° 05' N | Ne | 158 | 395 | 2001. | 96 % | 83 % | 1,432 |
| Malta | Zapadnosemitski ¹ | 35° 53' N | Da | 599 | 850 | 2000. | 99 % | 88 % | 1,835 |
| Rumunjska | Istočnoromanski | 46° 47' N | Da | 33 | 87 | 2006. | Nije sudjelovala | | 420 |
| Srbija | Zapadni južnoslavenski | 44° 48' N | Ne | N/A | 115 | 2008. | Nije sudjelovala | | 561 |
| Slovačka | Češko-slovački zapadnoslavenski | 48° 09' N | Ne | 63 | 395 | 2004. | 92 % | 75 % | 1,326 |
| Slovenija | Zapadni južnoslavenski | 46° 03' N | Da | 304 | 670 | 2008. | 96 % | 80 % | 1,942 |
| Turska | Turski | 38° 42' N | Da | N/A | N/A | 2013. | Nije sudjelovala | | 665 |

^a Navedena kao grubi predstavnik moguće genetske raznolikosti i raznolikosti u antropološkim obilježjima, u nedostatku pouzdanih sveobuhvatnih istraživanja u kontekstu faktora rizika za rak kože (106)

^b Gradovi regionalnih registara: Banja Luka (Bosna i Hercegovina), Cluj-Napoca (Rumunjska), Izmir (Turska).

^c Izračunata korištenjem podataka UN World Tourism Organization (UNWTO) (107), indikator 3.4 'Total outbound tourism expenditure' (dostupnog od 1995.) i procjenama UN-a o stanovništvu za individualne zemlje (sa <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm> Zadnji pristup: Studeni, 2014.).

¹ Klasifikacija dana za malteški, engleski je također službeni jezik

3.2 Statistička obrada

3.2.1 Regresijska analiza uz pomoć točaka spajanja za Hrvatsku, 1988. – 2008. (94)

Dobno standardizirane stope incidencije i mortaliteta melanoma kože 1988. – 2008. izračunate su metodom direktne standardizacije, a kao referentna je korištena svjetska standardna populacija (94). Trendovi su analizirani regresijskom analizom uz pomoć točaka spajanja pomoću programske podrške *Joinpoint-regression* (108). Izračunati su prosječni godišnji postoci promjene (engl. *average annual percentage changes, AAPCs*) za cijelo opservacijsko razdoblje. AAPC je geometrijski ponderirani prosjek procijenjenog godišnjeg postotka promjene (engl. *estimated annual percentage change, EAPC*) pri analizi, ponderirano temeljem duljina pojedinih segmenata za vrijeme cijelog opservacijskog razdoblja. Kada za vrijeme razdoblja u kojem se trendovi analiziraju nema točaka spajanja, onda je EAPC jednak AAPC-u. Promjene su opisivane kao značajne kada je godišnji postotak promjene trenda (povećanje ili smanjenje) bio statistički značajan ($P < 0.05$).

3.2.4 Regresijska analiza uz pomoć točaka spajanja za zemlje jugoistočne Europe, 2000. – 2010. (98)

Najprije su podaci stratificirani u tri dobne skupine:

- 25 – 49 godina ('mladi')
- 50 – 69 godina ('sredovječni')
- 70+ godina ('stariji').

Nakon toga su izračunate dobno-specifične stope incidencije i mortaliteta na 100 000 korištenjem populacije državnih zavoda za statistiku svake od uključenih zemalja (98)

te su analizirane pomoću regresijske analize uz pomoć točaka spajanja (109).

Godišnje promjene koje su nađene su opisivane kao:

- 'male' (AAPC \leq 1 %),
- 'umjerene' (AAPC $>$ 1 % i $<$ 4 %)
- 'velike' (AAPC \geq 4 %)

Promjene su također opisivane kao značajne kada je godišnji postotak promjene trenda (povećanje ili smanjenje) bio statistički značajan ($P < 0.05$).

3.2.3 Analiza modelima dob-razdoblje kohorta za Hrvatsku, 1989. – 2013. (99)

Za Republiku Hrvatsku dodatno je napravljena i analiza modelima dob-razdoblje-kohorta (*engl. age-period-cohort, APC*) za razdoblje od 1989. do 2013. godine (110,111).

Model APC statistički je alat koji smo koristili kako bismo odredili, a zatim i interpretirali vremenske trendove incidencije i mortaliteta melanoma kože te učinke dobi, razdoblja (kalendarske godine) i kohorte (godine rođenja) (110,111).

- **Učinci dobi** predstavljaju varijaciju među različitim dobnim skupinama koje nastaju kao rezultat bioloških razlika i/ili razlika u ponašanju.
- **Učinci razdoblja** predstavljaju varijaciju između pojedinih razdoblja u vremenu i djeluju na nekoliko ili na sve dobne skupine simultano u istom vremenskom razdoblju. Često su oni rezultat promjena u okolini, kao primjerice promjene u dijagnostičkim mogućnostima i sredstvima, novog učinkovitog lijeka, provedbe preventive kampanje i sl.
- **Učinci kohorte** predstavljaju varijaciju između različitih kohorti koje su nastale kao rezultat dugotrajne akumulacije učinaka promjena u okolini.

Za oba spola dobiveno je 17 kohorti rođenja (1904. – 1984.) oduzimanjem središnjih točaka (engl. *midpoints*) 13 petogodišnjih dobnih skupina (25 – 29, 30 – 34, ..., 85+) od odgovarajućih petogodišnjih razdoblja. Trendovi u stopama incidencije i mortaliteta prema kohorti rođenja i razdoblju prema dobi prikazani su na semilogaritamskoj skali.

Između dobi, razdoblja i kohorte postoji linearna ovisnost jer se kohorta rođenja dobiva oduzimanjem dobi od razdoblja (kohorta = razdoblje - dob). Zbog toga, ako su i dob i razdoblje poznati, onda je i kohorta rođenja također fiksna (110,111). Zbog toga se javlja takozvani identifikacijski problem (engl. *identification problem*) te se procjene regresijskih koeficijenata ne mogu koristiti za statističku analizu.

Za analizu je korištena programska podrška *Stata 12* (112). Kohorte rođenja dobivene su oduzimanjem srednjih vrijednosti petogodišnjih dobnih skupina od odgovarajućih petogodišnjih razdoblja (tzv. sintetičke kohorte). Trendovi dobnospecifičnih stopa prema kohorti rođenja i razdoblju prikazani su na semilogaritamskoj skali.

Utvrđeno je koji model (dob, dob-razdoblje, dob-kohorta ili dob-razdoblje-kohorta) najbolje opisuje trendove incidencije i mortaliteta u muškaraca i žena u Hrvatskoj. Izračunati su omjeri stopa incidencije, i stopa mortaliteta pojedinih kohorti rođenja u odnosu na referentnu kohortu.

3.2.4 Analiza prema lokalizaciji za Hrvatsku, 2000. – 2014. (102)

Udjeli melanoma kože prema lokalizaciji izračunati su za Republiku Hrvatsku u dva razdoblja od 2000. do 2014. (2000. – 2007. te 2008. – 2014.) u oba spola, temeljem ekstenzije šifre C43 (C43.0 – C43.9) u 10. Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (93):

- C43.0 Zloćudni melanom usne
- C43.1 Zloćudni melanom očne vjeđe, uključujući kantus
- C43.2 Zloćudni melanom uha i zvučnika
- C43.3 Zloćudni melanom ostalih i nespecificiranih dijelova lica
- C43.4 Zloćudni melanom vlasišta (skalpa) i vrata
- C43.5 Zloćudni melanom trupa
- C43.6 Zloćudni melanom ruke, uključujući rame
- C43.7 Zloćudni melanom noge, uključujući kuk
- C43.8 Preklapajući zloćudni melanom kože
- C43.9 Zloćudni melanom kože, nespecificiran

Podaci za ista razdoblja su zatim agregirani prema šiframa MKB 10 analogno agregaciji europskih podataka u sklopu studije *EUROCARE-5*:

- Glava i vrat (C.43.0-C43.4)
- Trup (C43.5)
- Ekstremiteti (C43.6-C43.7)
- Preklapajući i nespecificiran (C43.8-C43.9)

4. REZULTATI

4.1 Regresijska analiza uz pomoć točaka spajanja za Hrvatsku, 1988. – 2008.

Od 1988. do 2008. bilo je ukupno 3517 novodijagnosticiranih melanoma kože u muškaraca i 3590 novodijagnosticiranih u žena (**Tablica 10** i **Tablica 11**). Broj novodijagnosticiranih varirao je od 81 do 303 godišnje za muškarce te od 87 do 284 za žene. U istom razdoblju 1568 muškaraca i 1323 žena umrlo je od melanoma kože (**Tablica 10** i **Tablica 11**). Broj umrlih od melanoma u jednoj godini varirao je od 38 do 118 za muškarce i između 39 i 94 za žene (**Tablica 10** i **Tablica 11**) (94).

Tablica 10. Incidencija i mortalitet melanoma kože u Hrvatskoj, 1988. – 2008., muškarci. *Prevedeno i prilagođeno prema Barbarić i Znaor, 2012. (94)*

| Godina | Incidencija | | | Mortalitet | | |
|--------|-------------|--------|--------|------------|--------|--------|
| | ND | Stopa* | ASR(W) | Umrli | Stopa* | ASR(W) |
| 1988. | 81 | 3,7 | 3,1 | 51 | 2,4 | 1,9 |
| 1989. | 81 | 3,7 | 3,0 | 50 | 2,3 | 1,8 |
| 1990. | 88 | 4,0 | 3,3 | 38 | 1,7 | 1,4 |
| 1991. | 86 | 3,9 | 3,1 | 55 | 2,5 | 2,1 |
| 1992. | 91 | 4,1 | 3,2 | 60 | 2,7 | 2,1 |
| 1993. | 114 | 5,1 | 3,8 | 66 | 3,0 | 2,1 |
| 1994. | 97 | 4,3 | 3,2 | 67 | 3,0 | 2,2 |
| 1995. | 143 | 6,4 | 4,7 | 38 | 1,7 | 1,2 |
| 1996. | 122 | 5,4 | 4,0 | 61 | 2,7 | 2,0 |
| 1997. | 127 | 5,7 | 4,0 | 70 | 3,1 | 2,1 |
| 1998. | 140 | 6,3 | 4,5 | 84 | 3,8 | 2,7 |
| 1999. | 207 | 9,5 | 6,8 | 86 | 3,9 | 2,8 |
| 2000. | 240 | 11,1 | 7,6 | 91 | 4,2 | 2,9 |
| 2001. | 234 | 10,8 | 7,6 | 106 | 4,9 | 3,3 |
| 2002. | 194 | 9,0 | 6,2 | 71 | 3,3 | 2,3 |
| 2003. | 198 | 9,2 | 6,2 | 96 | 4,5 | 2,9 |
| 2004. | 191 | 8,9 | 6,1 | 92 | 4,3 | 2,9 |
| 2005. | 303 | 14,2 | 9,4 | 98 | 4,6 | 2,9 |
| 2006. | 239 | 11,2 | 7,2 | 73 | 3,4 | 2,2 |
| 2007. | 254 | 11,9 | 7,7 | 97 | 4,6 | 2,8 |
| 2008. | 287 | 13,5 | 8,7 | 118 | 5,6 | 3,5 |

ND=broj novodijagnosticiranih, ASR (W)= dobno standardizirane stope (od engl. *age-standardized rate*) na 100 000 stanovnika, korištenjem svjetske standardne populacije
*gruba stopa na 100 000 stanovnika

Tablica 11. Incidencija i mortalitet melanoma kože u Hrvatskoj, 1988. – 2008., žene.
Prevedeno i prilagođeno prema Barbarić i Znaor, 2012. (94)

| Godina | Incidencija | | | Mortalitet | | |
|--------|-------------|--------|--------|------------|--------|--------|
| | ND | Stopa* | ASR(W) | Umrli | Stopa* | ASR(W) |
| 1988. | 87 | 3,8 | 2.5 | 53 | 2,3 | 1,4 |
| 1989. | 93 | 4,0 | 2.8 | 44 | 1,9 | 1,2 |
| 1990. | 106 | 4,6 | 3.0 | 50 | 2,1 | 1,4 |
| 1991. | 108 | 4,6 | 3.3 | 58 | 2,5 | 1,5 |
| 1992. | 100 | 4,2 | 2.9 | 39 | 1,6 | 1,0 |
| 1993. | 108 | 4,5 | 3.2 | 43 | 1,8 | 1,1 |
| 1994. | 102 | 4,2 | 2.8 | 45 | 1,9 | 1,2 |
| 1995. | 152 | 6,3 | 4.3 | 62 | 2,6 | 1,5 |
| 1996. | 106 | 4,4 | 3.0 | 44 | 1,8 | 1,2 |
| 1997. | 133 | 5,6 | 3.8 | 59 | 2,5 | 1,5 |
| 1998. | 119 | 5,0 | 3.4 | 65 | 2,7 | 1,7 |
| 1999. | 214 | 9,1 | 5.6 | 54 | 2,3 | 1,2 |
| 2000. | 218 | 9,3 | 6.0 | 65 | 2,8 | 1,5 |
| 2001. | 236 | 10,2 | 6.5 | 78 | 3,4 | 1,9 |
| 2002. | 212 | 9,2 | 6.0 | 71 | 3,1 | 1,8 |
| 2003. | 219 | 9,5 | 5.4 | 65 | 2,8 | 1,4 |
| 2004. | 238 | 10,3 | 6.4 | 94 | 4,1 | 2,3 |
| 2005. | 284 | 12,3 | 7.5 | 94 | 4,1 | 2,0 |
| 2006. | 235 | 10,2 | 5.8 | 81 | 3,5 | 1,9 |
| 2007. | 246 | 10,7 | 6.4 | 80 | 3,5 | 1,7 |
| 2008. | 274 | 12,0 | 7.0 | 79 | 3,5 | 1,8 |

ND=broj novodijagnosticiranih, ASR (W)= dobno standardizirane stope (od engl. *age-standardized rate*) na 100 000 stanovnika, korištenjem svjetske standardne populacije
*gruba stopa na 100 000 stanovnika

Za incidenciju je pronađen statistički značajan porast za vrijeme čitavog 21-godišnjeg razdoblja s AAPC-om od 5,9 % (95 % raspon pouzdanosti [CI], 4,5 – 7,5) za muškarce i 5,6 % za žene (95 % CI, 4,3 – 6,9). Nisu nađene točke spajanja ni za žene ni za muškarce. Ukupni porast incidencije između prvog i posljednjeg petogodišnjeg razdoblja bio je 149 % za muškarce i 130 % za žene (**Tablica 12**) (94).

Za mortalitet je također pronađen statistički značajan porast za vrijeme cijelog 21-godišnjeg razdoblja s AAPC-om od 3,0 % (95 % CI, 1,6 – 4,4) za muškarce i 2,4 % za žene (95 % CI, 1,3 -3,6). Nisu nađene točke spajanja ni za žene ni za muškarce.

Ukupni porast mortaliteta između prvog i posljednjeg petogodišnjeg razdoblja bio je 45 % za muškarce i 50 % za žene (**Tablica 12**) (94).

Trendovi incidencije i mortaliteta kroz godine prikazani su na **Slici 5** za muškarce i za žene (94).

Tablica 12. Incidencija i mortalitet melanoma kože u Hrvatskoj (1988. – 2002. i 2004. – 2008.). *Prevedeno i prilagođeno iz Barbarić i Znaor, 2012. (94)*

| Razdoblje | Osoba- godina [*] | Incidencija | | | Mortalitet | | |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|------------------|------------------------------|--------------------|------------------|------------------------------|
| | | ND [†] | ASR [‡] | Apsolutna promjena (%) | Umrli [§] | ASR [‡] | Apsolutna promjena (%) |
| Muškarci | | | | | | | |
| 1988. – 1992. | 2,19 | 85 | 3,1 | - | 51 | 1,9 | - |
| 2004. – 2008. | 2,13 | 255 | 7,8 | 149 | 91 | 2,7 | 45 |
| Žene | | | | | | | |
| 1988. – 1992. | 2,34 | 99 | 2,9 | - | 49 | 1,3 | - |
| 2004. – 2008. | 2,30 | 255 | 6,6 | 130 | 86 | 1,9 | 50 |

*Srednja godišnja populacija izražena u milijun osoba-godina pod rizikom

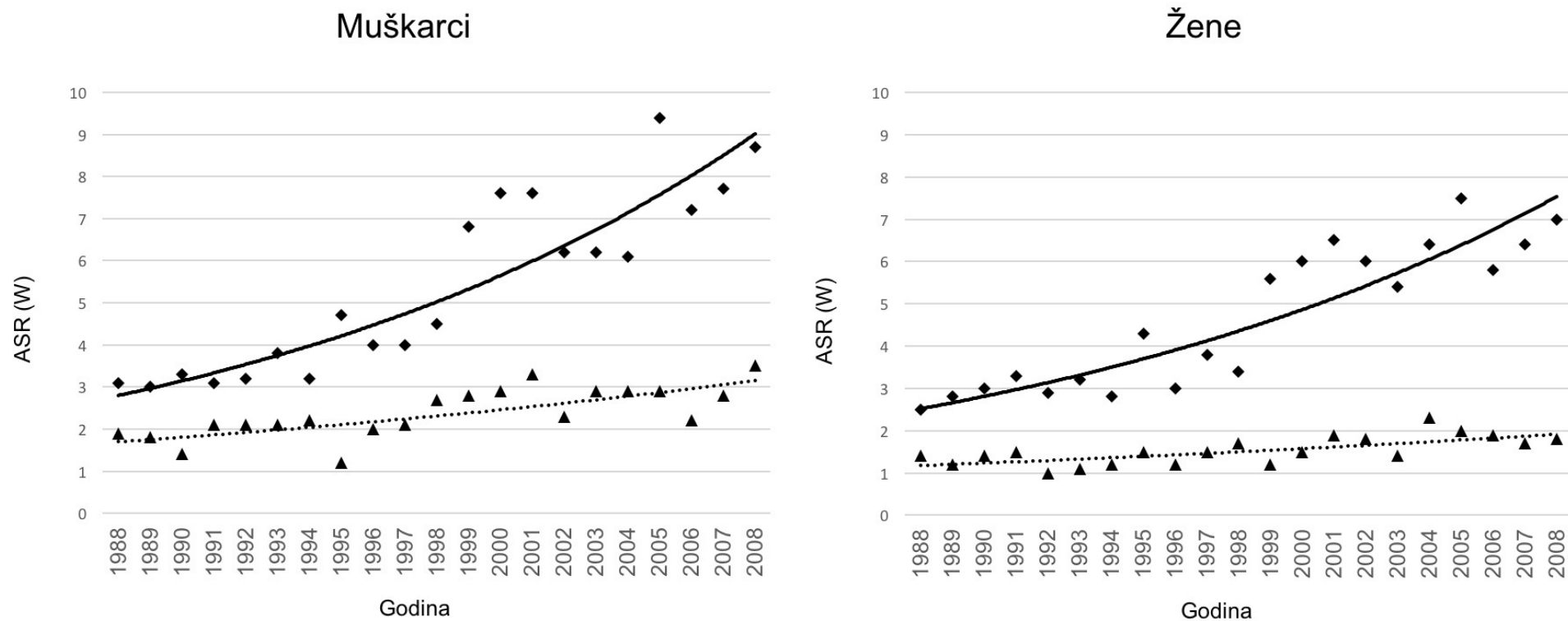
†Novodijagnosticirani (ND), srednji godišnji broj novodijagnosticiranih.

‡Dobno standardizirane stope (engl. *age-standardized rate*, ASR) na 100 000 stanovnika, korištenjem svjetske standardne populacije

§Srednji godišnji broj smrti.

Slika 5 Regresijska analiza uz pomoć točaka spajanja za incidenciju i mortalitet od melanoma kože u Hrvatskoj, 1988. - 2008.. Rombovi incidencija, trokuti mortalitet.

Preuzeto i prilagođeno iz Barbarić i Znaor, 2012. (94)



ASR (W)= dobno standardizirane stope (od engl. *age-standardized rate*) na 100 000 stanovnika, korištenjem svjetske standardne populacije

4.2 Regresijska analiza uz pomoć točkaka spajanja za zemlje jugoistočne Europe, 2000. – 2010.

4.2.1. Incidencija (98)

Stope incidencije bile su slične za oba spola u mlađim dobnim skupinama, ali u sredovječnim i starijim skupinama bile su više u muškaraca nego u žena za većinu zemalja (**Tablica 13** i **Tablica 14**).

Incidencija je bila u porastu u dobnim skupinama od 25 do 49 godina u oba spola u većini zemalja koje smo proučavali, a najprominentnija povećanja nađena su u Sloveniji (**Tablica 13**, **Tablica 14**, **Slika 6**, **Slika 8**, **Slika 9**).

Kod muškaraca u dobi od 50 do 69 godina velika povećanja nađena su u Sloveniji, Slovačkoj, Bugarskoj i Srbiji (**Tablica 13**, **Slika 6**). Kod muškaraca starijih od 70 godina velika povećanja dogodila su se i kod zemalja s nižom incidencijom poput Bugarske i Turske, ali i zemljama s višom incidencijom poput Češke, Slovačke i Slovenije (**Tablica 13**, **Slika 6**, **Slika 8**).

Kod žena, trendovi porasta incidencije nađeni su u većini zemalja regije. Velika povećanja nađena su za sve dobne skupine u Sloveniji, za žene u dobi od 50 do 69 godina u Bugarskoj i Rumunjskoj, dok je u dobnoj skupini žena starijih od 70 godina veliko povećanje nađeno u Srbiji i Bugarskoj. Kod žena starijih od 70 godina umjerena, ali statistički značajna povećanja nađena su u Bugarskoj, Hrvatskoj i Češkoj (**Tablica 14**, **Slika 6**, **Slika 9**).

4.2.2 Mortalitet (98)

Stope mortaliteta bile su više kod muškaraca nego kod žena u većini zemalja, posebno u sredovječnim i starijim dobnim skupinama (**Tablica 13** i **Tablica 14**).

Trendovi mortaliteta od melanoma kože razlikovali su se među zemljama koje smo proučavali. Kod mlađih muškaraca i žena našli smo pad mortaliteta u većini zemalja, ali on nije dosegao statističku značajnost (**Tablica 13** i **Tablica 14**, **Slika 7**, **Slika 8**, **Slika 9**). Kod muškaraca smo našli najprominentnija značajna povećanja u Srbiji, kod sredovječnih i starijih muškaraca (**Slika 7**). Porast smo također našli kod starijih muškaraca u Turskoj i Češkoj (**Tablica 13**, **Slika 8**). U Bugarskoj je, čini se, došlo do stabilizacije kod sredovječnih muškaraca od 2005., ali i značajnog porasta kod starijih muškaraca od 2003. (**Tablica 13**, **Slika 7**, **Slika 8**).

Kod žena u dobi od 50 do 69 godina trendovi stopa mortaliteta rasli su u većini zemalja. Porast je dosegao statističku značajnost samo u Sloveniji (AAPC od 6 %) **Slika 7**, **Slika 9**. Padajući trendovi mortaliteta u toj dobnj skupini bili su ograničeni na Slovačku i Češku (**Tablica 14**, **Slika 7**, **Slika 9**). U žena starijih od 70 godina stope mortaliteta i dalje rastu u većini zemalja, značajno u Srbiji i Sloveniji (**Tablica 14**, **Slika 7**, **Slika 9**).

Tablica 13. Dobno specifične stope incidencije i mortaliteta na 100 000 osoba-godina i procijenjeni godišnji postoci promjene (engl. *average annual percentage changes*, AAPC) melanoma u jugoistočnoj Europi po zemljama: muškarci.
Prevedeno i prilagođeno iz Barbarić i sur. 2016. (98)

| Zemlja | Poč. god. | Završ. god. | Dob 25-49 godina | | | | Dob 50-69 godina | | | | Dob 70+ godina | | | |
|----------------------------------|-----------|-------------|------------------|--------------|-------|------------|------------------|--------------|------|------------|----------------|--------------|-------|------------|
| | | | Poč. stopa | Završ. stopa | AAPC | 95 % CI | Poč. stopa | Završ. stopa | AAPC | 95 % CI | Poč. stopa | Završ. stopa | AAPC | 95 % CI |
| Incidencija | | | | | | | | | | | | | | |
| Bosna i Hercegovina | 2001. | 2010. | 2,5 | 1,6 | -4,6 | -15,6;7,7 | 3,6 | 3,8 | 5,9 | -12,1;27,5 | 12 | 17 | 0,3 | -13,4;16,2 |
| Bugarska | 2000. | 2010. | 2,5 | 3,1 | 2,5 | -0,6;5,7 | 6,2 | 11 | 4,4* | 0,8;8,3 | 16 | 23 | 6,2* | 2,8;9,8 |
| Hrvatska | 2000. | 2010. | 6,2 | 9,1 | 2,6 | -0,3;5,5 | 24 | 23 | 2,8 | -1,2;7,0 | 45 | 49 | 1,9 | -1,6;5,5 |
| Cipar | 2000. | 2008. | 0 | 7,2 | - | - | 16 | 13 | 2,2 | -8,2;13,7 | 13 | 40 | 17,1* | 8,7;26,0 |
| Češka | 2000. | 2010. | 7,2 | 8,9 | 1,9 | -0,1;3,9 | 33 | 37 | 2,5* | 1,4;3,7 | 63 | 90 | 3,8* | 2,7;5,0 |
| Malta | 2000. | 2010. | 2,9 | 6,9 | 4,5 | -3,5;13,3 | 20 | 22 | -0,6 | -7,7;7,0 | 54 | 28 | -3,8 | -11,0;4,0 |
| Rumunjska | 2000. | 2010. | 2,3 | 5,4 | 13,7* | 4,7;23,4 | 9,6 | 13 | 4,7 | -5,1;15,6 | 7,9 | 33 | 24,3* | 11,9;38,0 |
| Srbija | 2000. | 2010. | 4,8 | 5,0 | 0,7 | -3,9;5,6 | 12 | 17 | 4,0* | 0,8;7,4 | 21 | 25 | 2,3 | -1,4;6,2 |
| Slovačka | 2000. | 2008. | 4,6 | 6,1 | 2,0 | -1,9;6,1 | 19 | 26 | 4,9* | 1,2;8,7 | 35 | 61 | 8,7* | 4,4;13,2 |
| Slovenija | 2000. | 2010. | 10 | 15 | 4,7 | -0,6;10,2 | 25 | 40 | 5,0* | 3,2;6,7 | 52 | 73 | 4,6* | 1,6;7,8 |
| Turska | 2000. | 2010. | 0,9 | 2,5 | 2,2 | -6,3;11,4 | 3,9 | 6,1 | 3,5 | -0,8;8,1 | 8,7 | 14 | 4,7* | 0,2;9,4 |
| Mortalitet | | | | | | | | | | | | | | |
| Bosna i Hercegovina [†] | 2005. | 2010. | 2,6 | 1,7 | - | - | 5,8 | 4,9 | - | - | 9,6 | 7,2 | - | - |
| Bugarska | 2000. | 2010. | 1,3 | 0,8 | -3,6 | -10,7;4,2 | 1,5 | 4,0 | - | - | 9,0 | 16 | 4,8 | -1,7;11,7 |
| Hrvatska | 2000. | 2010. | 1,9 | 2,0 | -1,3 | -5,5;3,2 | 9,6 | 6,2 | -1,1 | -5,8;3,9 | 18 | 27 | 1,9 | -2,9;7,0 |
| Cipar [†] | 2004. | 2010. | 0,8 | 0,7 | - | - | 4,1 | 6,7 | - | - | 3,9 | 12 | - | - |
| Češka | 2000. | 2010. | 1,1 | 0,9 | -3,6 | -8,8;1,9 | 7,4 | 6,7 | -1,6 | -3,9;0,7 | 19 | 26 | 3,2* | 1,5;4,8 |
| Malta | 2000. | 2010. | 1,5 | 0 | - | - | 2,5 | 1,9 | 4,1 | -8,1;18,0 | 7,8 | 11 | - | - |
| Rumunjska | 2000. | 2010. | 1,5 | 3,1 | -0,8 | -11,0;10,6 | 6,8 | 6,5 | -3,7 | -19,6;15,3 | 7,9 | 27 | - | - |
| Srbija | 2000. | 2010. | 2,3 | 1,4 | -2,4 | -6,4;1,7 | 6,0 | 7,4 | 3,6* | 0,4;6,9 | 7,1 | 17 | 8,1* | 2,8;13,6 |
| Slovačka | 2000. | 2010. | 1,4 | 1,3 | -3,0 | -6,9;1,0 | 7,5 | 8,5 | -0,8 | -3,9;2,5 | 23 | 27 | - | - |
| Slovenija | 2000. | 2010. | 2,8 | 2,0 | -2,1 | -7,1;3,2 | 7,7 | 13 | 1,1 | -3,6;5,9 | 18 | 31 | 5,2 | -0,1;10,7 |
| Turska | 2000. | 2010. | 0,2 | 0,9 | - | - | 1,6 | 2,2 | 2,3 | -7,2;12,7 | 3,5 | 6,6 | 7,8* | 0,2;16,0 |

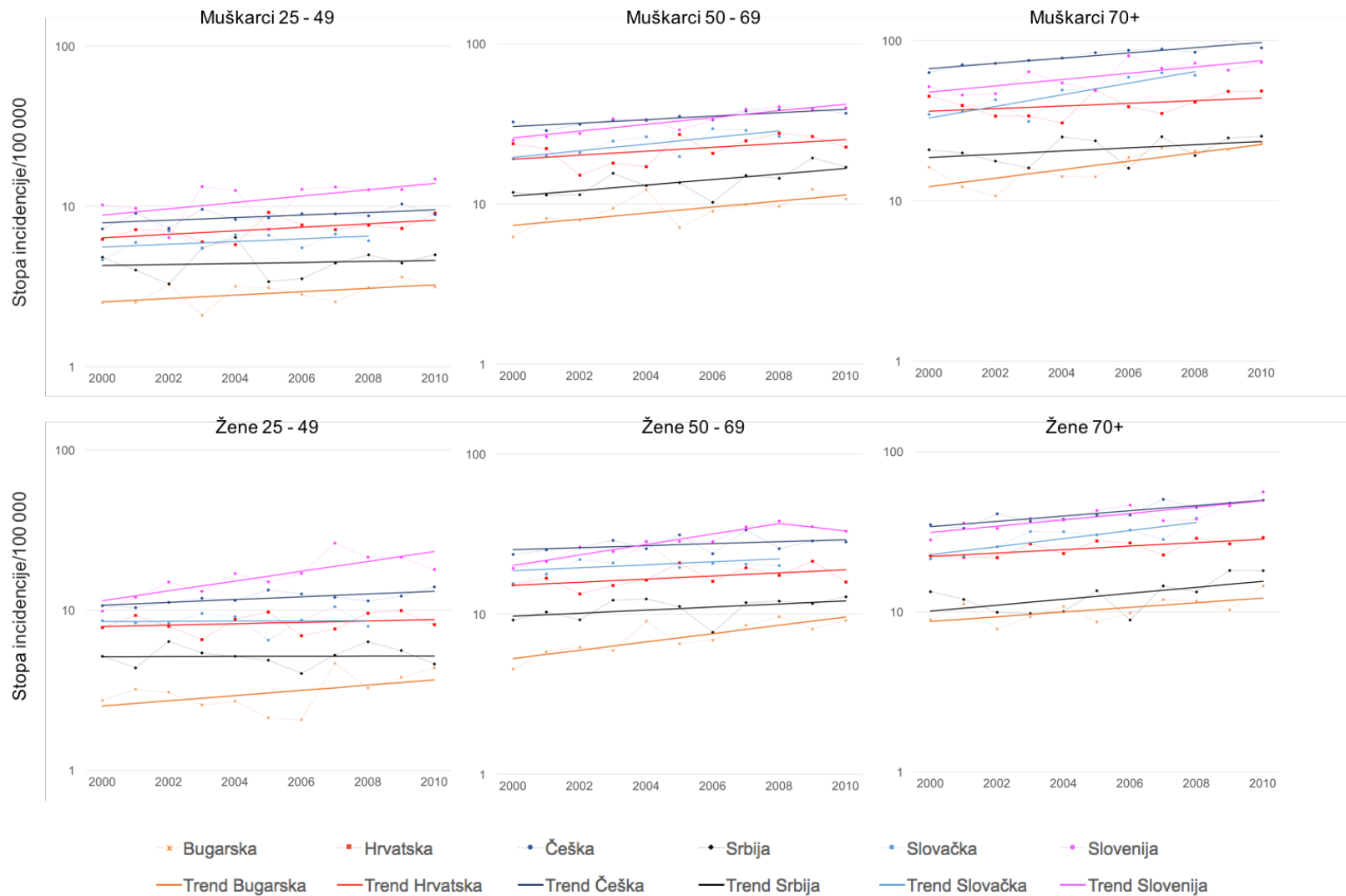
Podaci sa < 5 registriranih slučajeva godišnje više od jedne godine opservacije označeni su u *italics*-u; *statistički značajno ($P \leq 0.05$); [†]Podaci za razdoblje kraće od 7 godina; 95 % CI = 95 % rasponi pouzdanosti (engl. *confidence intervals*)

Tablica 14. Dobno specifične stope incidencije i mortaliteta na 100 000 osoba-godina, procijenjeni godišnji postoci promjene (engl. *average annual percentage changes*, AAPC) melanoma u jugoistočnoj Europi po zemljama: žene.
Prevedeno i prilagođeno iz Barbarić i sur. 2016. (98).

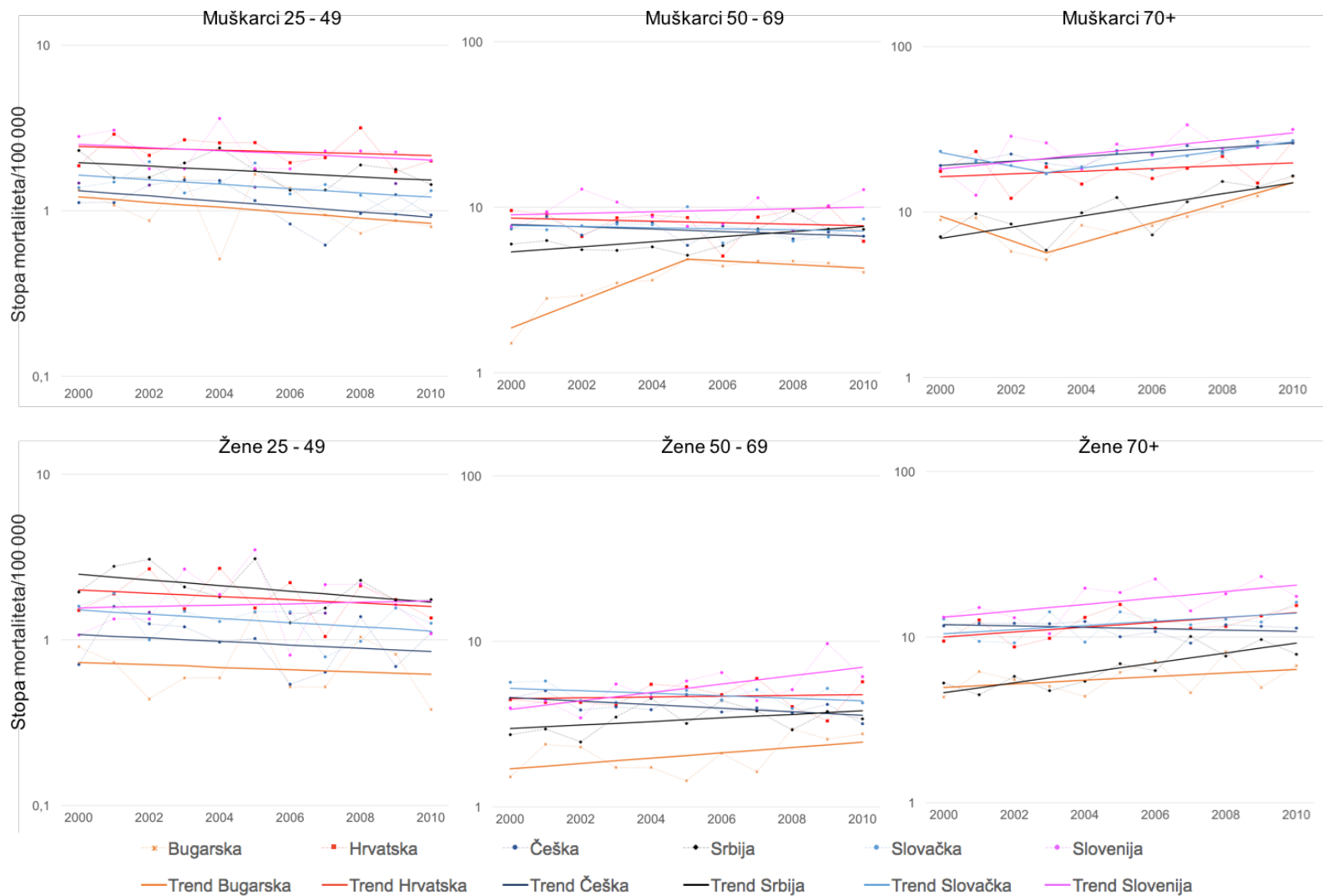
| Zemlja | Poč. god. | Završ. god. | Dob 25-49 godina | | | | Dob 50-69 godina | | | | Dob 70+ godina | | | |
|----------------------------------|-----------|-------------|------------------|--------------|-------|-----------|------------------|--------------|-------|------------|----------------|--------------|------|------------|
| | | | Poč. stopa | Završ. stopa | AAPC | 95 % CI | Poč. stopa | Završ. stopa | AAPC | 95 % CI | Poč. stopa | Završ. stopa | AAPC | 95 % CI |
| Incidencija | | | | | | | | | | | | | | |
| Bosna i Hercegovina | 2001. | 2010. | 2,6 | 0,8 | -11,1 | -22,2;1,5 | 11 | 6,6 | -1,2 | -9,4;7,9 | 11 | 5,3 | 0,3 | -11,2;13,4 |
| Bugarska | 2000. | 2010. | 2,7 | 4,4 | 3,8 | -1,5;9,5 | 4,6 | 9,1 | 6,2* | 3,1;9,3 | 8,9 | 15 | 3,4* | 0,3;6,6 |
| Hrvatska | 2000. | 2010. | 7,8 | 8,1 | 1,0 | -2,0;4,2 | 15 | 16 | 2,3 | -0,6;5,2 | 22 | 29 | 2,5* | 0,7;4,4 |
| Cipar | 2000. | 2008. | 2,4 | 7,9 | 8,9 | -3,7;23,1 | 12 | 14 | 0,6 | -7,8;9,7 | 20 | 24 | 3,4 | -16,2;27,6 |
| Češka | 2000. | 2010. | 11 | 14 | 2,0* | 0,6;3,5 | 24 | 28 | 1,5 | -0,8;3,8 | 35 | 50 | 3,9* | 2,4;5,4 |
| Malta | 2000. | 2010. | 9,1 | 17 | 10,0 | -2,6;24,3 | 6,8 | 18 | 10,0* | 3,0;17,4 | 32 | 24 | -0,1 | -12,7;14,3 |
| Rumunjska | 2000. | 2010. | 6,8 | 9,9 | 5,7 | -5,9;18,8 | 8,3 | 12 | 5,8 | -0,7;12,7 | 11 | 20 | 3,9 | -2,4;10,6 |
| Srbija | 2000. | 2010. | 5,2 | 4,6 | 0,1 | -3,1;3,4 | 9,2 | 13 | 2,2 | -1,1;5,6 | 13 | 18 | 4,4 | -0,2;9,2 |
| Slovačka | 2000. | 2008. | 8,6 | 8,0 | 0,2 | -4,1;4,6 | 16 | 20 | 2,2 | -2,7;7,3 | 21 | 39 | 6,0* | 2,5;9,5 |
| Slovenija | 2000. | 2010. | 9,9 | 18 | 7,3* | 3,6;11,2 | 19 | 33 | 5,1* | 0,6;9,7 | 28 | 56 | 4,7* | 2,1;7,3 |
| Turska | 2000. | 2010. | 1,1 | 1,5 | 2,5 | -3,4;8,7 | 1,5 | 3,7 | 2,0 | -8,3;13,5 | 13 | 8,4 | 2,6 | -5,5;11,4 |
| Mortalitet | | | | | | | | | | | | | | |
| Bosna i Hercegovina [†] | 2005. | 2010. | 1,5 | 0 | - | - | 2,8 | 2,0 | - | - | 1,6 | 3,6 | - | - |
| Bugarska | 2000. | 2010. | 0,9 | 0,4 | -1,5 | -10,1;7,8 | 1,5 | 2,8 | 3,8 | -1,3;9,1 | 4,4 | 6,7 | 2,5 | -1,8;7,1 |
| Hrvatska | 2000. | 2010. | 1,5 | 1,4 | -2,3 | -8,3;4,2 | 4,5 | 5,7 | 0,6 | -3,4;4,7 | 9,5 | 16 | 3,4 | -0,2;7,2 |
| Cipar [†] | 2004. | 2010. | 0 | 0,6 | - | - | 4,0 | 1,1 | - | - | 5,9 | 7,4 | - | - |
| Češka | 2000. | 2010. | 0,7 | 1,1 | -2,4 | -9,7;5,4 | 4,5 | 3,2 | -2,4* | -4,6;-0,2 | 12 | 11 | -1,0 | -2,9;1,0 |
| Malta | 2000. | 2010. | 0 | 0 | - | - | 4,6 | 1,8 | - | - | 0 | 7,8 | - | - |
| Rumunjska | 2000. | 2010. | 0,8 | 1,5 | 3,5 | -8,2;16,7 | 4,8 | 3,4 | 0,1 | -11,6;13,3 | 2,7 | 24 | 11,6 | -0,3;25,0 |
| Srbija | 2000. | 2010. | 2,0 | 1,8 | -3,8 | -9,2;1,9 | 2,7 | 3,4 | 2,5 | -1,5;6,6 | 5,3 | 7,9 | 7,1* | 3,5;10,9 |
| Slovačka | 2000. | 2010. | 1,6 | 1,3 | -2,9 | -8,0;2,6 | 5,7 | 4,3 | -1,7 | -4,2;0,8 | 13 | 16 | 2,9 | -0,8;6,8 |
| Slovenija | 2000. | 2010. | 1,1 | 1,1 | 1,0 | -8,6;11,5 | 4,0 | 6,1 | 6,0* | 1,2;11,1 | 13 | 18 | 4,6* | 0,0;9,4 |
| Turska | 2000. | 2010. | 0,6 | 0,5 | -11,6 | -26,3;6,1 | 0,4 | 1,3 | - | - | 8,5 | 3,1 | 1,6 | -7,7;11,8 |

Podaci sa < 5 registriranih slučajeva godišnje više od jedne godine opservacije su označeni u *italics*-u; *statistički značajno ($P \leq 0,05$); [†]Podaci za razdoblje kraće od 7 godina; 95 % CI = 95 % rasponi pouzdanosti (engl. *confidence intervals*)

Slika 6. Dobno-specifične stope incidencije melanoma kože na 100 000 osoba-godina u pojedinim zemljama jugoistočne Europe 2000. – 2010. i trendovi dobiveni regresijskom analizom uz pomoć točkica spajanja (pune linije). *Prilagođeno prema podacima iz Barbarić i sur. 2016. (98)*

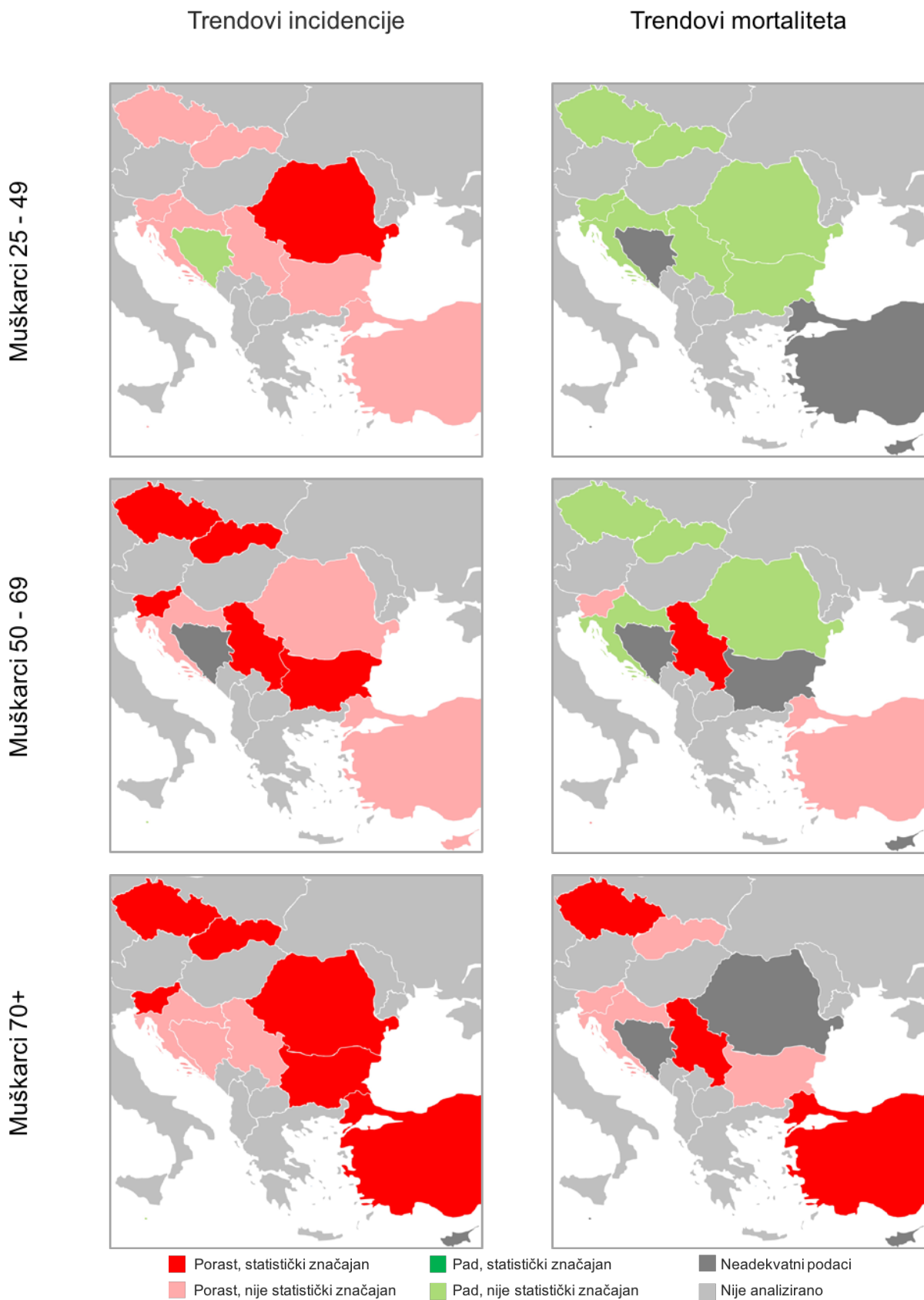


Slika 7. Dobno-specifične stope mortaliteta melanoma kože na 100 000 osoba-godina u pojedinim zemljama jugoistočne Europe 2000. – 2010. i trendovi dobiveni regresijskom analizom uz pomoć točkica spajanja (pune linije). *Prilagođeno prema podacima iz Barbarić i sur. 2016. (98)*



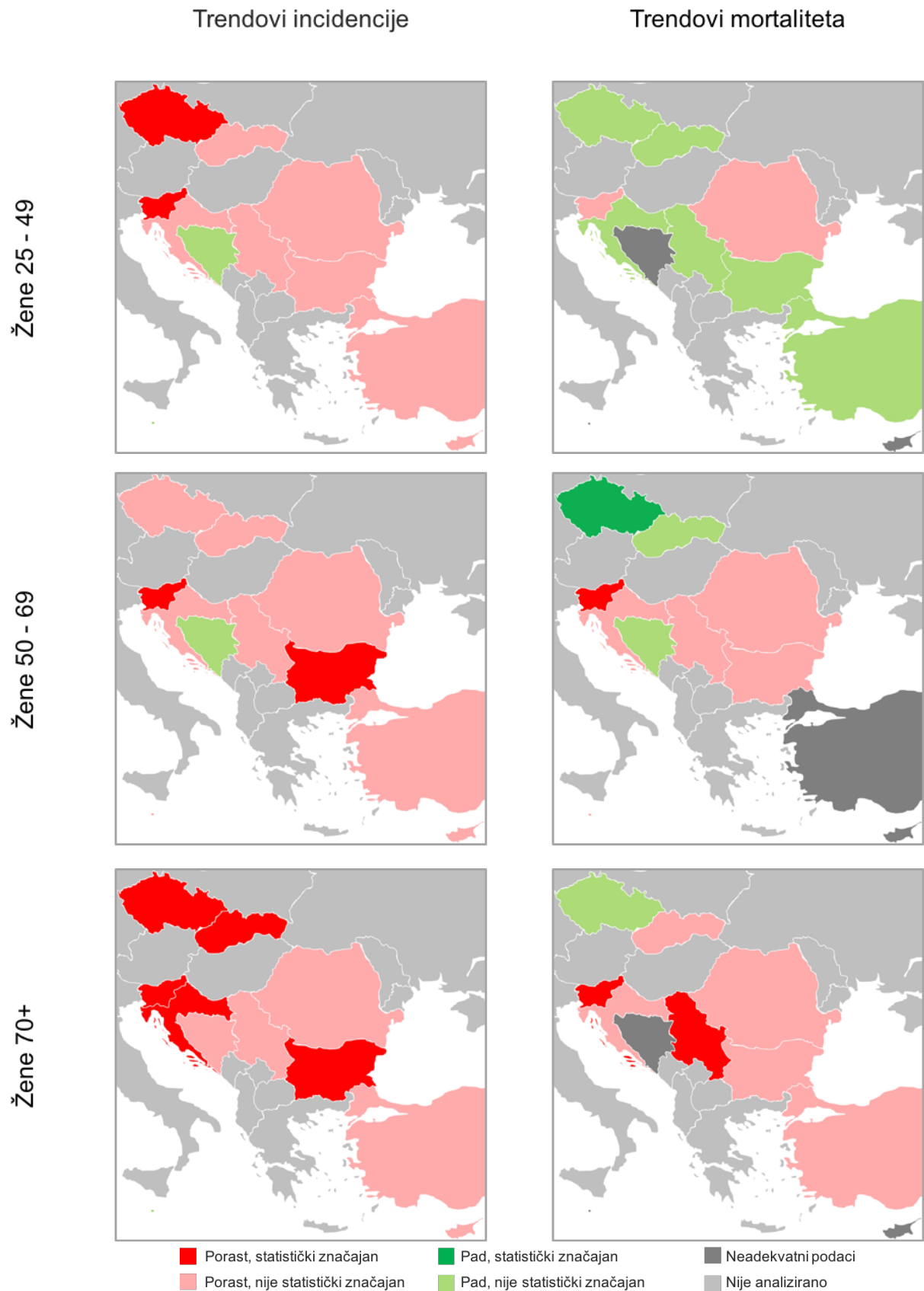
Slika 8. Geografski prikaz trendova dobno-specifičnih stopa melanoma kože u pojedinim zemljama jugoistočne Europe dobivenih regresijskom analizom uz pomoć točkaka spajanja 2000. – 2010., muškarci.

Prilagođeno prema podacima iz Barbarić i sur. 2016. (98)



Slika 9. Geografski prikaz trendova dobnog-specifičnih stopa melanoma kože u pojedinim zemljama jugoistočne Europe dobivenih regresijskom analizom uz pomoć točkasta spajanja, 2000. – 2010., žene.

Prilagođeno prema podacima iz Barbarić i sur. 2016. (98)



4.3 Analiza modelima dob-razdoblje kohorta za Hrvatsku, 1989. – 2013. (99)

4.3.1 Korišteni modeli i opći trendovi (99)

Kako bismo uzeli u obzir problem identifikacije, odredili smo relativni doprinos svakog efekta u hijerarhiji modela. Nakon toga smo koristili X^2 statistiku kako bismo odredili model koji najbolje odgovara podacima incidencije i mortaliteta. Ograničili smo nagib učinka perioda na nulu te time pretpostavili da linearne promjene u incidenciji i mortalitetu odražavaju faktore povezane s kohortama rođenja. Koristili smo modele koji najbolje odgovaraju (engl. *best fitting model*) kako bi generirali omjere stopa incidencije (engl. *incidence rate ratios*, IRR) i omjere stopa mortaliteta (engl. *mortality rate ratios*, MRR). Detalji modela za incidenciju i mortalitet koje smo koristili za žene i za muškarce su prikazani u **Tablici 15** (99).

Kroz 25 godina prosječni godišnji postotak promjene u incidenciji za dobne skupine starije od 25 godina života je bio 4,9 % (95 % CI 4,5 – 5,4 %) kod muškaraca i 4,6 % (95 % CI 4,2 – 5,1 %) kod žena. Prosječni godišnji postotak promjene u mortalitetu kroz isto razdoblje bio je 2,7% (95 % CI 2,0 – 3,3 %) kod muškaraca i 2,6% (95 % CI 1,9 – 3,3 %) kod žena (99).

Tablica 15. Statistika *goodness-of-fit* za model dob-razdoblje-kohorta koji najbolje odgovara podacima o incidenciji i mortalitetu melanoma kože kod muškaraca i žena u Hrvatskoj. Prema Barbarić i sur. 2016.a (99)

| | Muškarci | | | Žene | | |
|-----------------------|--------------------|-------------|----------|--------------------|-------------|----------|
| | Devijancija | d.f. | p | Devijancija | d.f. | p |
| Incidencija | | | | | | |
| Dob | 643,1 | 52 | < 0,01 | 601,4 | 52 | < 0,01 |
| Dob-drift | 117,6 | 51 | < 0,01 | 139,5 | 51 | < 0,01 |
| Dob-razdoblje | 54,7 | 48 | 0,24 | 49,2 | 48 | 0,42 |
| Dob-kohorta | 85,0 | 38 | < 0,01 | 108,8 | 36 | < 0,01 |
| Dob-razdoblje-kohorta | 24,2 | 33 | 0,87 | 27,5 | 33 | 0,73 |
| Mortalitet | | | | | | |
| Dob | 147,2 | 52 | < 0,01 | 134,6 | 52 | < 0,01 |
| Dob-drift | 78,2 | 51 | < 0,01 | 79,6 | 51 | < 0,01 |
| Dob-razdoblje | 64,4 | 48 | 0,06 | 74,0 | 48 | < 0,01 |
| Dob-kohorta | 35,7 | 36 | 0,48 | 33,9 | 36 | 0,57 |
| Dob-razdoblje-kohorta | 24,6 | 33 | 0,85 | 31,0 | 33 | 0,57 |

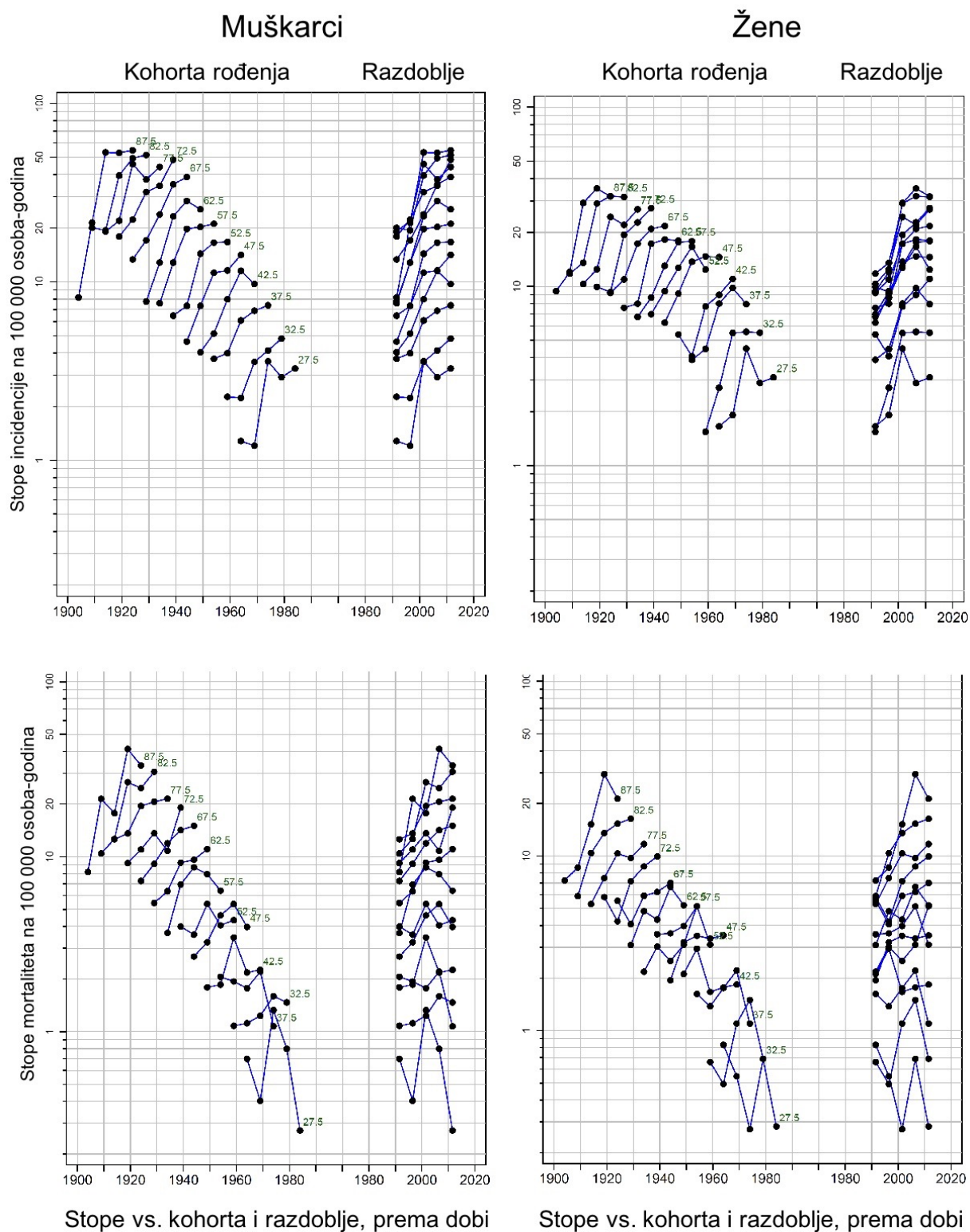
d.f. = stupnjevi slobode (engl. *degrees of freedom*)

4.3.2. Trendovi prema dobnim skupinama: učinak kohorti rođenja i razdoblja (99)

Trendovi incidencije melanoma kože rasli su u oba spola i u svim dobnim skupinama, osim kod žena u dobi od 25 do 39 godina, kod kojih je, čini se, došlo do stabilizacije (**Slika 10**). Trendovi u starijim dobnim skupinama, uključujući muškarce i žene starije od 55 godina, kod dijagnoze melanoma kože pokazivali su najprominentnije povećanje. Povećanja su bila veća kod muškaraca nego kod žena starijih od 45 godina kod dijagnoze.

Čini se da dolazi do stabilizacije specifičnog mortaliteta od melanoma kože i kod muškaraca i kod žena u dobi od 59 godina i mlađih, dok mortalitet i dalje raste i kod muškaraca i kod žena starijih od 60 godina (**Slika 10**). Povećanje mortaliteta je u starijim dobnim skupinama (60+), kao i incidencija, prominentnije kod muškaraca nego kod žena. Pad mortaliteta od melanoma kože u dobnim skupinama 25-29 godina je vjerojatni artefakt zbog malog broja slučajeva (**Slika 10**).

Slika 10. Stope incidencije i mortaliteta na 100 000 osoba-godina prema kohorti rođenja i razdoblju, prema dobi, za muškarce i za žene. *Djelomično preuzeto i prilagođeno iz Barbarić i sur., 2016.a (99)*



Stope vs. kohorta i razdoblje, prema dobi

Stope vs. kohorta i razdoblje, prema dobi

4.3.3 Trendovi prema kohorti rođenja 1904. – 1984.

Krivulje incidencije melanoma kože prema dobnim skupinama i kohortama bile su paralelne kada su prikazane na semi-logaritamskim skalama što ukazuje na kohortni učinak (**Slika 10**). Primjenom punog modela dob-razdoblje-kohorta stope incidencije melanoma kože povećavale su se s dobnim skupinama za sukcesivne kohorte u oba spola. Najniži rizik obolijevanja od melanoma kože nađen je za kohorte rođene oko 1904. godine, nakon čega je rizik specifičan za kohortu rastao do kohorte rođene oko 1970. za žene, dok je kod muškaraca rastao u svim sukcesivnim kohortama. Mlađe muške kohorte imale su veći porast u riziku u odnosu na ženske kohorte (**Tablica 16, Slika 11**). Za žene je rizik melanoma za kohortu rođenu oko 1984. bio gotovo četiri puta viši nego za referentnu kohortu rođenu oko 1944. (**Tablica 16, Slika 11**). Slični rezultati su nađeni i kod muškaraca, kod kojih je rizik obolijevanja od melanoma kože za kohortu iz 1984. bio gotovo šest puta viši nego kod referentne kohorte rođene oko 1944. (**Tablica 16, Slika 11**).

Primjenom punog modela dob-razdoblje-kohorta najniži rizik smrti od melanoma kože nađen je za kohorte rođene oko 1904., nakon čega se rizik specifičan za kohorte strmo povećavao do kohorti rođenih oko 1944. (**Tablica 16, Slika 11**). Rizik smrti od melanoma kože specifičan za kohorte imao je sličan rast za muške i za ženske kohorte u prvoj polovici dvadesetog stoljeća (**Tablica 16, Slika 11**). Porast u riziku smrti od melanoma kože smanjio se za kohorte rođene nakon 1944., da bi se zatim stabilizirao za kohorte rođene nakon ranih sedamdesetih za žene (**Tablica 16, Slika 11**). Kod muških kohorti, čini se, još nije dosegao vrh (**Tablica 16, Slika 11**).

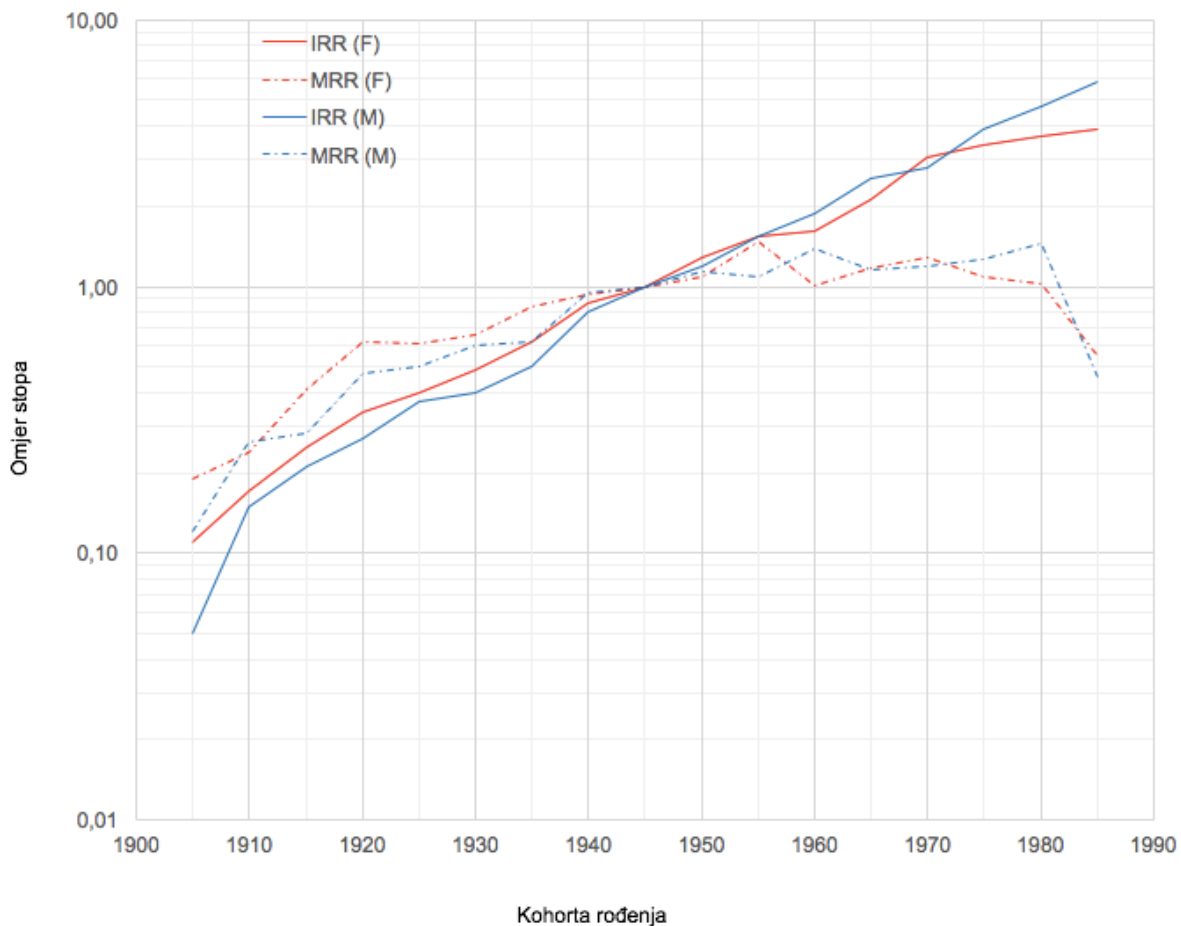
Tablica 16. Omjeri stopa incidencije (engl. *incidence rate ratios*, IRRs) i omjeri stopa mortaliteta (engl. *mortality rate ratios*, MRRs) melanoma kože za kohorte rođene 1904. – 1984. dobiveni korištenjem modela dob-razdoblje-kohorta, Hrvatska.

| Kohorta* | Muškarci | | Žene | |
|-----------------|-----------------|----------------|-------------|----------------|
| | IRR | 95 % CI | IRR | 95 % CI |
| 1904. | 0,05 | 0,02; 0,13 | 0,11 | 0,06; 0,20 |
| 1909. | 0,15 | 0,01; 0,22 | 0,17 | 0,12; 0,24 |
| 1914. | 0,21 | 0,16; 0,28 | 0,25 | 0,19; 0,32 |
| 1919. | 0,27 | 0,21; 0,34 | 0,34 | 0,27; 0,42 |
| 1924. | 0,37 | 0,31; 0,44 | 0,4 | 0,33; 0,48 |
| 1929. | 0,4 | 0,34; 0,46 | 0,49 | 0,41; 0,57 |
| 1934. | 0,5 | 0,44; 0,57 | 0,62 | 0,54; 0,71 |
| 1939. | 0,8 | 0,70; 0,90 | 0,86 | 0,75; 0,99 |
| 1944.* | 1 | - | 1 | - |
| 1949. | 1,19 | 1,04; 1,37 | 1,28 | 1,11; 1,47 |
| 1954. | 1,54 | 1,33; 1,78 | 1,54 | 1,32; 1,79 |
| 1959. | 1,87 | 1,57; 2,22 | 1,61 | 1,35; 1,92 |
| 1964. | 2,56 | 2,09; 3,13 | 2,13 | 1,74; 2,60 |
| 1969. | 2,77 | 2,16; 3,55 | 3,04 | 2,40; 3,85 |
| 1974. | 3,86 | 2,88; 5,18 | 3,38 | 2,55; 4,47 |
| 1979. | 4,73 | 3,23; 6,92 | 3,64 | 2,52; 5,24 |
| 1984. | 5,87 | 3,44; 10,01 | 3,91 | 2,30; 6,67 |

| | MRR | 95 % CI | MRR | 95 % CI |
|--------|------------|----------------|------------|----------------|
| 1904. | 0,12 | 0,05; 0,30 | 0,19 | 0,09; 0,38 |
| 1909. | 0,26 | 0,16; 0,41 | 0,24 | 0,15; 0,39 |
| 1914. | 0,28 | 0,19; 0,42 | 0,41 | 0,28; 0,60 |
| 1919. | 0,47 | 0,34; 0,65 | 0,62 | 0,45; 0,85 |
| 1924. | 0,5 | 0,39; 0,65 | 0,61 | 0,46; 0,82 |
| 1929. | 0,6 | 0,48; 0,75 | 0,66 | 0,50; 0,85 |
| 1934. | 0,62 | 0,50; 0,76 | 0,84 | 0,66; 1,08 |
| 1939. | 0,95 | 0,79; 1,15 | 0,94 | 0,74; 1,19 |
| 1944.* | 1 | - | 1 | - |
| 1949. | 1,14 | 0,93; 1,40 | 1,09 | 0,85; 1,40 |
| 1954. | 1,08 | 0,86; 1,37 | 1,48 | 1,13; 1,93 |
| 1959. | 1,38 | 1,06; 1,81 | 1,01 | 0,73; 1,39 |
| 1964. | 1,15 | 0,82; 1,60 | 1,17 | 0,81; 1,70 |
| 1969. | 1,2 | 0,79; 1,82 | 1,29 | 0,82; 2,02 |
| 1974. | 1,27 | 0,77; 2,08 | 1,08 | 0,60; 1,91 |
| 1979. | 1,44 | 0,76; 2,70 | 1,03 | 0,47; 2,25 |
| 1984. | 0,46 | 0,10; 2,03 | 0,55 | 0,12; 2,52 |

*Kao referentna kohorta je korištena 1944. CI od engl. *confidence intervals*, rasponi pouzdanosti

Slika 11. Omjeri stopa incidencije (engl. *incidence rate ratios, IRRs*) i omjeri stopa mortaliteta (engl. *mortality rate ratios, MRRs*) melanoma kože za kohorte 1904. – 1984. dobiveni korištenjem modela dob-razdoblje-kohorta, Hrvatska, usporedba za muškarce i žene.



4.4 Analiza prema lokalizaciji za Hrvatsku, 2000. – 2014. (102)

Rezultati analize podataka za 3754 novodijagnosticiranih melanoma kože u razdoblju 2000. – 2007. te 3905 novodijagnosticiranih melanoma kože u razdoblju od 2008. – 2014. prema ekstenziji šifre MKB za lokalizaciju pokazali su da su najveći udio imali nespecificirani melanomi sa šifrom C43.9 (**Tablica 17**). Udio takvih novodijagnosticiranih melanoma kože bio je 52%, da bi se u razdoblju 2008. – 2014. smanjio na 36 % (**Tablica 17**).

Tablica 17 Novodijagnosticirani melanomi kože u Hrvatskoj za razdoblje 2000. - 2007., i za razdoblje 2008. – 2014. i udjeli prema ekstenziji šifre C43 desetog izdanja Međunarodne klasifikacije bolesti.

| MKB 10 šifra s opisom | 2000. – 2007. | | 2008. – 2014. | |
|---|----------------------|------------|----------------------|------------|
| | N | % | N | % |
| C43.0 Usne | 157 | 4,2 | 19 | 0,5 |
| C43.1 Očna vjeđa, uključujući kantus | 25 | 0,7 | 29 | 0,7 |
| C43.2 Uho i zvukovod | 40 | 1,1 | 53 | 1,4 |
| C43.3 Ostali i nespecificirani dijelovi | 168 | 4,5 | 257 | 6,6 |
| C43.4 Vlasište (skalp) i vrat | 122 | 3,2 | 145 | 3,7 |
| C43.5 Trup | 750 | 20 | 1118 | 28,6 |
| C43.6 Ruka, uključujući rame | 181 | 4,8 | 344 | 8,8 |
| C43.7 Noga, uključujući kuk | 345 | 9,2 | 529 | 13,5 |
| C43.8 Preklapajući | 12 | 0,3 | 6 | 0,2 |
| C43.9 Nespecificiran | 1954 | 52 | 1405 | 36 |
| Ukupno (C43.0 – C43.9) | 3754 | 100 | 3905 | 100 |

Podaci agregirani u četiri skupine sukladno onima objavljenima u rezultatima studije *EURO CARE-5* (104) pokazali su da je u Hrvatskoj puno veći udio preklapajućih i nespecificiranih melanoma, koji se smanjio sa 52 % u razdoblju od 2000. – 2007. na 36 % u razdoblju od 2008. – 2014., u odnosu na europske podatke (7.7 %, **Tablica 18**) (102).

Tablica 18. Agregirani podaci novodijagnosticiranih melanoma kože u Hrvatskoj za razdoblje 2000. – 2007. i za razdoblje 2008. – 2014., i udjeli prema ekstenzijama šifre desetog izdanja Međunarodne klasifikacije bolesti za melanom i usporedba s podacima o topografiji na razini Europe dobivenih tijekom studije *EUROCARE-5* za razdoblje 2000. – 2007.. *Prema Barbarić i sur. 2016.b (102)*

| Lokalizacija na koži ¹ | MKB-10 šifra | | Europa 2000. – 2007. ² | Hrvatska 2000. – 2007. | Hrvatska 2008. - 2014. |
|-----------------------------------|---------------|---|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | N | | |
| Glava i vrat | C43.0 – C43.4 | N | 37,245 | 512 | 503 |
| | | % | 15,4 | 13,6 | 12,9 |
| Trup | C43.5 | N | 78,675 | 750 | 1118 |
| | | % | 32,6 | 20,0 | 28,6 |
| Udovi | C43.6 – C43.7 | N | 106,939 | 526 | 873 |
| | | % | 44,3 | 14,0 | 22,4 |
| Nespecificirani | C43.8 – C43.9 | N | 18,626 | 1966 | 1411 |
| | | % | 7,7 | 52,4 | 36,1 |
| Svi novodijagnosticirani | C43.0 – C43.9 | N | 241,485 | 3754 | 3905 |

MKB=Međunarodna klasifikacija bolesti

¹ Agregirano sukladno *EUROCARE-5* izvješću o melanomu [Crocetti i sur. 2016. (104)].

² *EUROCARE-5* podaci, temeljeni na doprinosima iz 86 registara za rak [Crocetti i sur. 2016. (104)].

Tablica 19. Novodijagnosticirani melanomi kože prijavljeni Registru za rak Hrvatske u razdobljima 2000. – 2007. i 2008. – 2014., prema izvoru prijave. *Prema Barbarić i sur. 2016.b (102)*

| Razdoblje | Novodijagnosticirani melanomi kože prema MKB-10 šiframa | | Izvor | | | |
|-----------|---|---|-------------------------------|--------------|---------------|--------|
| | | | Kliničke bolnice ¹ | Opće bolnice | Ostali izvori | Ukupno |
| 2000-2007 | Svi, C43.0 – C43.9 | N | 2466 | 717 | 571 | 3754 |
| | | N | 1322 | 357 | 286 | 1966 |
| | | % | 53,6 | 49,7 | 50,1 | 52,4 |
| 2008-2014 | Svi, C43.0 – C43.9 | N | 2066 | 1023 | 816 | 3905 |
| | | N | 588 | 414 | 409 | 1411 |
| | | % | 28,5 | 40,5 | 50,1 | 36,1 |

MKB=Međunarodna klasifikacija bolesti; C43.8= Preklapajući zloćudni melanom kože; C43.9= Zloćudni melanom kože, nespecificiran.

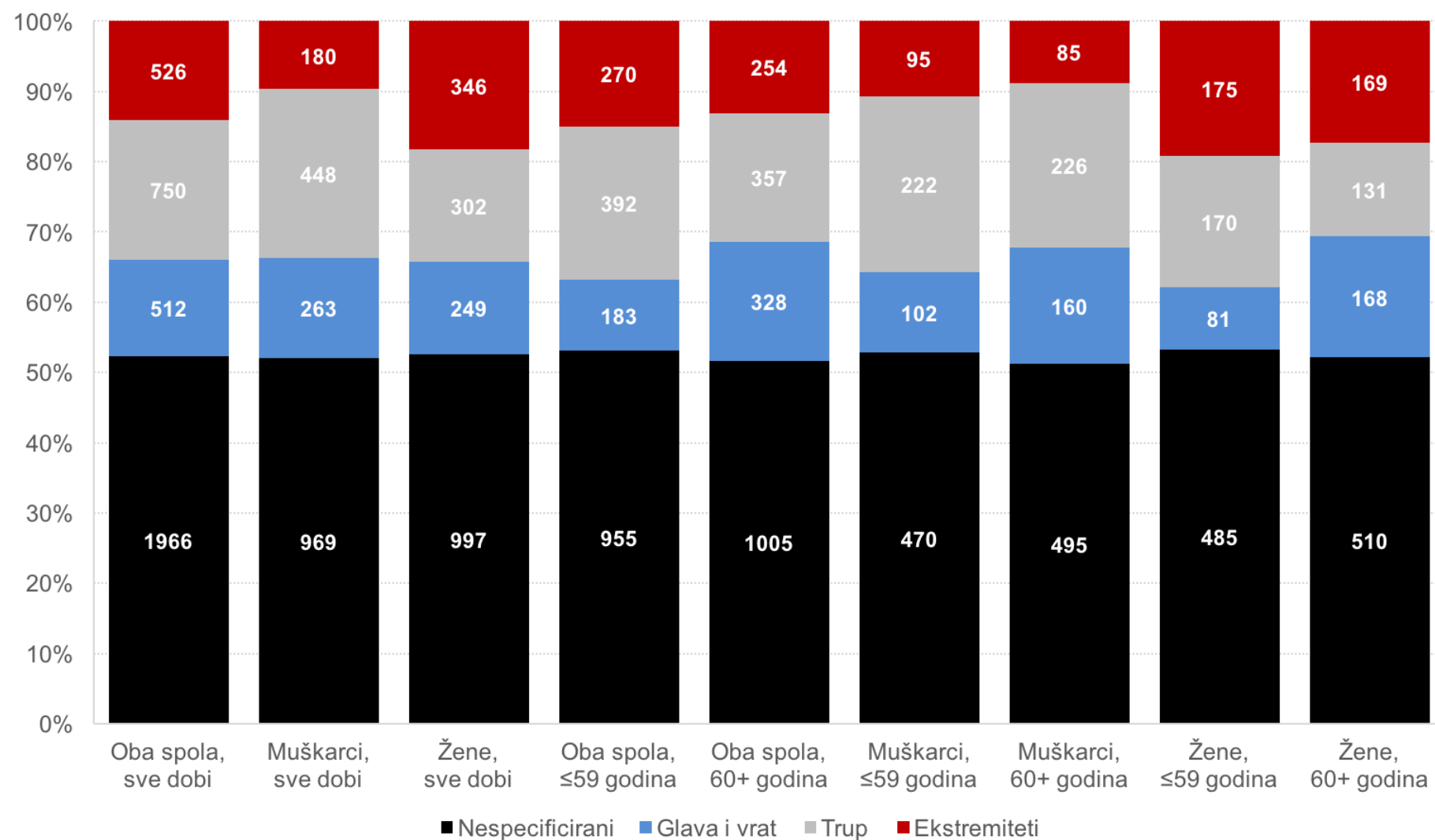
¹ Uključuje kliničke bolničke centre i kliničke bolnice

U oba razdoblja najbliži europskim podacima su bili udjeli melanoma u području glave i vrata. Udio melanoma kože u području trupa te onih u području ekstremiteta u razdoblju 2000. – 2007. je u Hrvatskoj bio manji nego u razdoblju 2008. – 2014. (**Tablica 18**) (102).

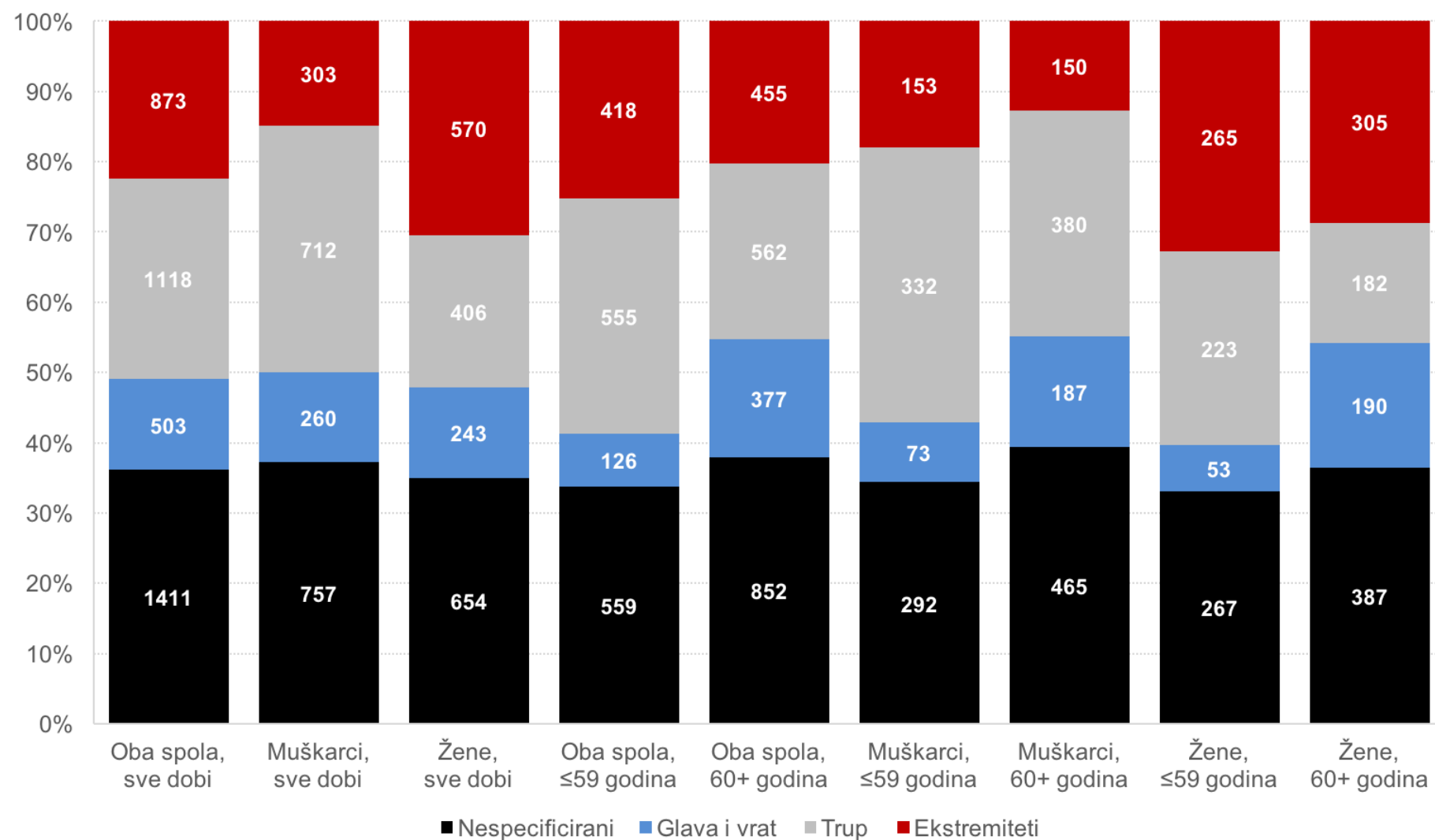
Udio 'nespecificiranih' novodijagnosticiranih melanoma kože koji su prijavljeni iz kliničkih bolničkih ustanova smanjio se za 25 %, a iz općih bolnica 9,2 %, dok je ostao stabilan za novodijagnosticirane melanome kože prijavljene iz drugih izvora (**Tablica 19**). Apsolutni broj novodijagnosticiranih melanoma prijavljenih iz kliničkih bolničkih ustanova smanjio se, dok se onaj iz općih bolnica i ostalih izvora povećao. (**Tablica 19**) (102).

Na **Slici 12** prikazani su brojevi slučajeva melanoma i udjeli podataka agregiranih sukladno podacima *EUROCARE-5* na europskoj razini (104), za sve slučajeve (oba spola i sve dobne skupine), te zatim po spolu, dobnim skupinama od 59 i manje godina i 60 i više, kao i četiri podskupine prema spolu i dobi. Vidljivo je da, iako se mijenja apsolutni broj novodijagnosticiranih preklapajućih i nespecificiranih melanoma u pojedinim podskupinama, u razdoblju 2000. – 2007. udio ostaje sličan udjelu kod svih prijavljenih novodijagnosticiranih melanoma kože prikazan u **Tablici 18**, neovisno o spolu i dobi, dok se razdoblju 2008. – 2014. ta sličnost udjela u različitim dobno-spolnim skupinama gubi i nije istovjetna podatku u **Tablici 18**. Udjeli novodijagnosticiranih melanoma glave i vrata, onih na trupu te onih na ekstremitetima mijenjaju se u pojedinim dobno-spolnim podskupinama u oba razdoblja (**Slika 12, Slika 13**) (102).

Slika 12. Prijavljeni novodijagnosticirani melanomi kože i udjeli prema lokalizaciji u razdoblju od 2000. do 2007. prema ekstenziji C43 šifre desetog izdanja Međunarodne klasifikacije bolesti za oba spola, sve dobi i različite podskupine. Glava i vrat (C43.0 – C43.4), trup (C43.5), ekstremiteti (C43.6 – C43.7), nespecificirani (C43.8 – C43.9). *Prema Barbarić i sur. 2016.b (102)*



Slika 13. Prijavljeni novodijagnosticirani melanomi kože i udjeli prema lokalizaciji u razdoblju od 2008. do 2014. prema ekstenziji C43 šifre desetog izdanja Međunarodne klasifikacije bolesti za oba spola, sve dobi i različite podskupine. Glava i vrat (C43.0 – C43.4), trup (C43.5), ekstremiteti (C43.6 – C43.7), nespecificirani (C43.8 – C43.9). *Prema Barbarić i sur. 2016.b (102)*



5. RASPRAVA

5.1 Ključni rezultati

U Hrvatskoj je regresijskom analizom uz pomoć točaka spajanja za incidenciju melanoma kože pronađen statistički značajan pozitivan trend za vrijeme cijelog razdoblja od 1988. do 2008. za muškarce (AAPC 5,9 %, 95 % CI 4,5 do 7,5), kao i za žene (AAPC 5,6 %, 95 % CI, 4,3 do 6,9). Nisu nađene točke spajanja ni za žene ni za muškarce, a ukupni porast incidencije između prvog i posljednjeg petogodišnjeg promatranog razdoblja je bio 149 % za muškarce i 130 % za žene.

Za mortalitet od melanoma kože također je pronađen statistički značajan pozitivan trend za vrijeme cijelog 21-godišnjeg razdoblja za muškarce (AAPC 3,0 %, 95 % CI, 1,6 do 4,4) i za žene (AAPC 2,4 %, 95 % CI, 1,3 do 3,6). Nisu nađene točke spajanja ni za žene ni za muškarce, a ukupni porast mortaliteta između prvog i posljednjeg petogodišnjeg promatranog razdoblja bio je 45 % za muškarce i 50 % za žene.

U razdoblju od 2000. – 2010. došlo je do usporenja povećanja incidencije za muškarce u dobnim skupinama od 25 do 49 godina (AAPC 2,6 %, 95 % CI -0,3 do 5,5), u dobnim skupinama od 50 do 69 godina (AAPC 2,8 %, 95 % CI -1,2 do 7,0) te u dobnim skupinama starijim od 70 godina (AAPC 1,9 %, 95 % CI -1,6 do 5,5). Slični su bili trendovi i za žene, ali s izraženijom deceleracijom u mlađoj (AAPC 1,0 %, 95 % CI -2,0 do 4,2) te sredovječnoj dobnoj skupini (AAPC 2,3 %, 95 % CI -0,6 do 5,2). U starijih žena je i dalje bio prisutan statistički značajan porast (AAPC 2,5 %, 95 % CI 0,7 do 4,4).

U istom desetogodišnjem razdoblju je za muškarce došlo do stabilizacije mortaliteta u mlađim (AAPC -1,3 %, 95 % CI -5,5 do 3,2) i sredovječnim (AAPC -1,1 %, 95 % CI -5,8 do 3,9) dobnim skupinama, dok je za stare došlo do deceleracije (AAPC 1,9 %, 95 % CI -2,9 do 7,0). Za žene je nađena stabilizacija mortaliteta u mlađim dobnim skupinama (AAPC -2,3 %, 95 % CI -8,3 do 4,2), dok je došlo do deceleracije kod sredovječnih (AAPC 0,6 %, 95 % CI -3,4 do 4,7) i starijih žena (AAPC 3,4 %, 95 % CI -0,2 do 7,2).

Stope incidencije melanoma kože bile su slične za oba spola u mlađim dobnim skupinama, ali u sredovječnim i starijim skupinama bile su više u muškaraca nego u žena za većinu zemalja jugoistočne Europe koje smo proučavali. Incidencija je imala pozitivan trend u dobnim skupinama od 25 do 49 godina u oba spola u većini zemalja koje smo proučavali, a najprominentnija povećanja nađena su u Sloveniji. Kod muškaraca u dobi od 50 do 69 godina, velika povećanja nađena su u Sloveniji, Slovačkoj, Bugarskoj i Srbiji. Kod muškaraca starijih od 70 godina velika povećanja dogodila su se i kod zemalja s nižom incidencijom poput Bugarske i Turske, ali i u zemljama s višom incidencijom (Češka, Slovačka i Slovenija). Kod žena, pozitivni trendovi incidencije melanoma kože nađeni su u većini zemalja promatrane regije. Velika povećanja nađena su za sve dobne skupine u Sloveniji, za žene u dobi od 50 do 69 godina u Bugarskoj i Rumunjskoj, dok je u dobnoj skupini žena starijih od 70 godina veliko povećanje nađeno u Srbiji i Bugarskoj. Kod žena starijih od 70 godina, umjerena, ali statistički značajna povećanja su nađena u Bugarskoj, Hrvatskoj i Češkoj.

Stope mortaliteta od melanoma kože bile su više kod muškaraca nego kod žena u većini zemalja, posebno u sredovječnim i starijim dobnim skupinama. Trendovi mortaliteta od melanoma kože razlikovali su se među zemljama koje smo proučavali. Kod mlađih muškaraca i žena našli smo negativne trendove u većini zemalja, ali oni nisu dosegli statističku značajnost. Kod sredovječnih i starijih muškaraca smo našli najprominentnija značajna povećanja u Srbiji. Povećanja smo također našli kod starijih muškaraca u Turskoj i Češkoj. U Bugarskoj je, čini se, došlo do stabilizacije kod sredovječnih muškaraca od 2005., ali i do značajnog povećanja kod starijih muškaraca od 2003. Kod žena u dobi od 50 do 69 godina našli smo rastuće trendove u većini zemalja. Porast je dosegao statističku važnost samo u Sloveniji (AAPC od 6 %). Padajući trendovi mortaliteta u toj dobnj skupini bili su ograničeni na Slovačku i Češku. U žena starijih od 70 godina stope mortaliteta i dalje rastu u većini zemalja, znatno u Srbiji i Sloveniji.

U duljem i recentnijem razdoblju od 1989. do 2013. u dobnim skupinama starijim od 25 godina prosječni godišnji postotak porasta incidencije melanoma kože iznosio je 4,9 % (95 % CI 4,5-5,4 %) kod muškaraca i 4,6 % (95 % CI 4,2-5,1 %) kod žena. Prosječni godišnji postotak porasta mortaliteta od melanoma kože kroz isto razdoblje bio je 2,7 % (95 % CI 2,0-3,3 %) kod muškaraca i 2,6 % (95 % CI 1,9-3,3 %) kod žena. Stope incidencije povećavale su se u svim sukcesivnim generacijama muškaraca, dok je kod žena rast rizika usporen za žene rođene nakon ranih sedamdesetih. Prema rezultatima dobivenim punim modelom dob-razdoblje-kohorta, rizik za smrt od melanoma rastao je u svim sukcesivnim kohortama do onih rođenih u ranim sedamdesetima za žene, dok se čini da za muškarce još nije dosegao vrh. Prema rezultatima dobivenim istim modelom, žene rođene oko 1984. imale su

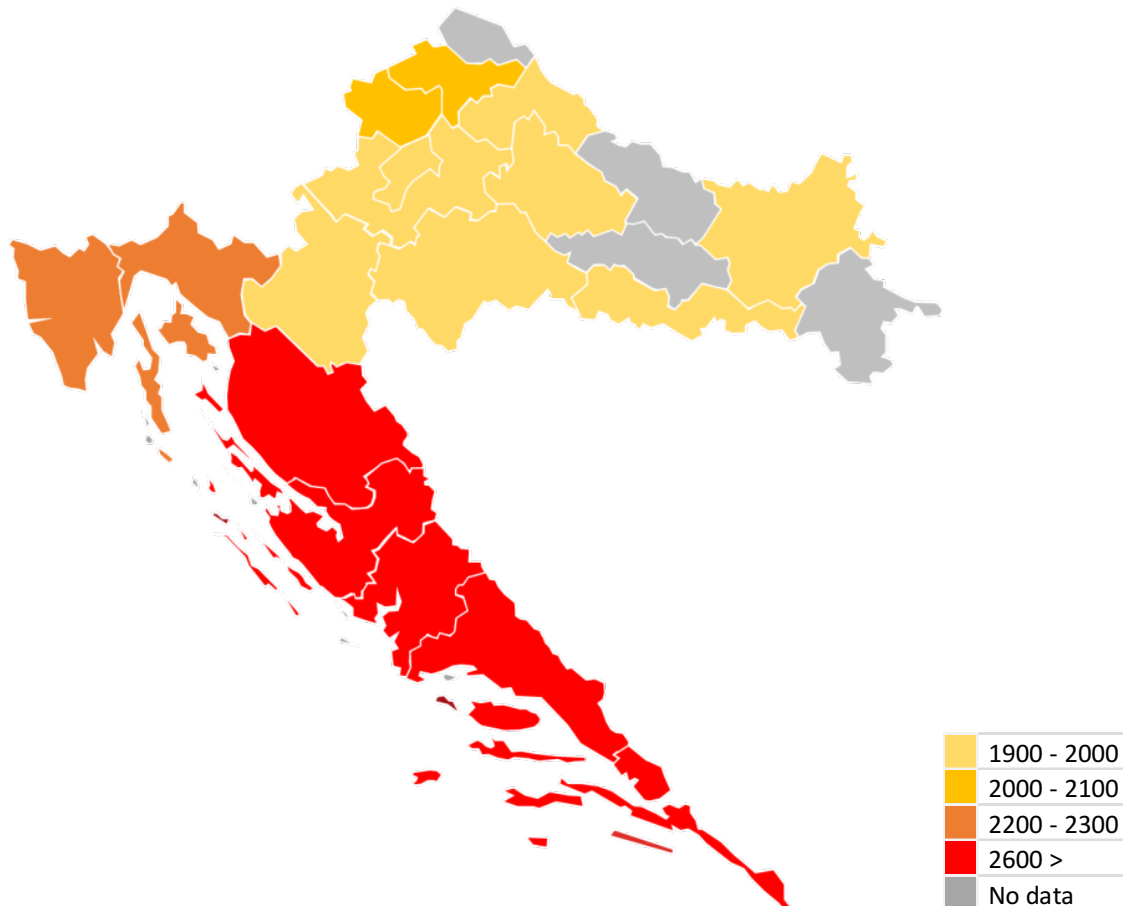
otprilike četverostruki, a muškarci šesterostruki rizik za melanom kože od žena i muškaraca rođenih oko referentne 1944. godine.

5.2 Osvrt na epidemiološke odrednice melanoma kože u Hrvatskoj

Incidencija melanoma u Hrvatskoj i dalje se povećava, iako se na osnovu naših analiza čini da je na nacionalnoj razini došlo do usporenja porasta u zadnjih desetak godina, prije svega u mlađim dobnim skupinama i u žena. Najmlađe kohorte rođenja rođene oko 1984. imaju zabrinjavajuće visoke rizike obolijevanja od melanoma u odnosu na one rođene oko 1944. Naši rezultati u skladu su s onima iz studije Erdmann i sur. (113) kojom je utvrđeno da su porasti incidencije vidljivi u svim sukcesivnim kohortama rođenja u oba spola u nekoliko europskih zemalja. Povećanja u trendovima incidencije, posebno za kohorte rođene oko 1944. i kasnije mogu se interpretirati u kontekstu specifičnih političkih, socijalnih i kulturnih promjena koje su se događale nakon Drugog svjetskog rata u bivšoj Jugoslaviji, a posebnice onih vezanih uz turizam, odmor i slobodno vrijeme (114). Od 1946. je jugoslavenska vlada subvencionirala putne karte, gradila radnička ljetovališta, kao i dječje kampove za radničku djecu (114). Tjedan dana na morskoj obali često je stajao manje od prosječne tjedne plaće sve do kasnih osamdesetih (114). Zbog toga si je odmor na morskoj obali mogao priuštiti velik dio populacije koja je živjela u kontinentalnom dijelu zemlje, iako su stanovnici Jugoslavije komparativno bili manje afluentni od zapadnoeuropskih zemalja. Stanovnici Hrvatske, uključujući one koji su živjeli u unutrašnjosti zemlje, od tada su se, u okviru takvog 'socijalnog turizma' počeli sustavno navikavati na redovite odmore na morskoj obali (114). Daljnje generacije Hrvata intermitentno su se eksponirale jakom jadranskom suncu kroz nekoliko

desetljeća, često od rane dobi (114). Hrvatska obala ima i veći broj sunčanih sati od unutrašnjosti (**Slika 14**) .

Slika 14. Prosječan broj sati godišnjeg trajanja sijanja sunca u Hrvatskoj za razdoblje 1981. - 2014. po županijama. *Prema podacima Državnog hidrometeorološkog zavoda (115)*



Prema nekim povijesnim zapisima, rasporedi u dječjim kampovima, koji su često bili strogo kontrolirani, tipično su uključivali aktivnosti na plaži u vrijeme jakog sunca (114) što je vjerojatno rezultiralo opeklinama u djetinjstvu i doprinijelo kasnijoj pojavnosti melanoma kože (26).

Svijest o rizicima izlaganja UV-zračenju na globalnoj je razini počela rasti u medicinskoj zajednici u tridesetim godinama prošlog stoljeća, a u široj javnosti u četrdesetima i pedesetima, i to počevši od Sjeverne Amerike (116) (**Slika 15**).

Slika 15. Reklama za kremu iz 1937. Iz kolekcije Zlatka Puntijara.



Vjerojatno zbog kašnjenja u širenju te svijesti među hrvatskom medicinskom, a posebno općom javnosti, još uvijek ne vidimo jasnu stabilizaciju ili znatan pad incidencije u kohortama muškaraca rođenih iza četrdesetih godina prošlog stoljeća kao to je to slučaj u nekim drugim zemljama, izraženije onima izvan Europe, a za žene tek za kohorte rođene od sedamdesetih nadalje (113).

Hrvatska od 2008. sudjeluje u programu 'Euromelanoma Day', europskoj kampanji za prevenciju i rano otkrivanje raka kože te je još uvijek prerano da bi se rezultati kampanje znatnije odrazili na trendove (117). Od 1404 osoba koje su u sklopu kampanje preventivno pregledane u 2010., 69 % su bile žene s medijanom dobi od 43 dok je manjina od 31 % bilo muškog spola s medijanom dobi od 45 (117). Čini se

da su žene u Hrvatskoj svjesnije rizika od melanoma i prijemčljive za kampanje probira što bi moglo objasniti manje poraste u incidenciji kod žena u dobi od 35-50 godina u usporedbi s muškarcima kao i u zadnjem petogodišnjem razdoblju kojeg smo analizirali (2009. – 2013.) u odnosu na ranija razdoblja (99). Ovi rezultati bi se također mogli interpretirati u kontekstu različitih navika među spolovima koji su možda povezani s percepcijom preplanule kože kao estetski poželjne (118). Povećani rizik od melanoma povezan s korištenjem solarija također se treba uzeti u obzir (10), zajedno s činjenicom da je preko 20 % žena mlađih od 35 godina pregledanih u sklopu kampanje *Euromelanoma* u Hrvatskoj 2010. koristilo solarije za razliku od samo 1 % muškaraca koji su pregledani (117). Nema službenih informacija o tome kada su prvi solariji došli u Hrvatsku, no regulatorne aktivnosti Ministarstva nadležnog za zdravlje počele su 1999. i implementirane su do 2005. (119). Trenutno u zemlji ima oko 750 registriranih solarija odnosno otprilike jedan na 6000 stanovnika (119). Hrvatska legislativa ne ograničava dob za korištenje solarija (119) pa bi se moglo nagađati da dio objašnjenja za rast incidencije kod mladih i sredovječnih žena leži u korištenju solarija u adolescentskoj i ranoj odrasloj dobi za žene rođene u šezdesetima i sedamdesetima (99). Porasti u incidenciji kod mladih i sredovječnih žena nađeni u drugim zemljama također su djelomično objašnjavani upotrebom solarija (10,120). Melanomi koji se povezuju s korištenjem solarija češće se javljaju na trupu, a ne na ekstremitetima (kao oni koji nisu povezani sa solarijima) te bi stoga bila potrebna daljnja istraživanja o lokalizaciji melanoma u ovoj subpopulaciji žena kako bi se naše pretpostavke razjasnile (120).

Prema istraživanju Autiera i sur., u svim svjetskim regijama s predominantno svijetlim populacijama, rizik za smrt od melanoma povećavao se u sukcesivnim generacijama

do godine s najvišim rizikom, nakon koje je rizik počeo padati (121). Jedina iznimka bila je južna Europa gdje godina s najvišim rizikom još nije bila dosegnuta (121). Godina s najvišim rizikom smrti od melanoma bila je za ljude rođene 1941. – 1942. u sjevernoj, u 1948. u zapadnoj te u 1957. u središnjoj Europi (uključujući Bugarsku, Češku, Estoniju, Latviju, Mađarsku, Poljsku, Rumunjsku, Slovačku i Sloveniju) (121). Naša istraživanja pokazala su da je u Hrvatskoj rizik za smrt od melanoma rastao za sukcesivne generacije do kohorti rođenih u ranim sedamdesetima za žene i još uvijek nije dosegao jasan vrh rizika za muške kohorte (99). Takvi rezultati bili bi u skladu s istraživanjem Autiera i sur. odnosno negdje između nalaza za središnju Europu i za južnu Europu što odgovara Hrvatskoj geografskoj lokalizaciji (99,121). Slični rezultati nađeni su u Španjolskoj gdje je najviši rizik bio za osobe rođene oko 1970., a zatim pao (122). Naši rezultati mogli bi biti naznaka obrasca mortaliteta koji su de Vries i sur. našli u sjevernoj Europi, zatim zapadnoj Europi, s postupnom difuzijom prema jugoistočnom dijelu kontinenta, ali sa zakašnjenjem (123).

Otkrivanje tankih melanoma u ranom stadiju ključno je za prognozu i preživljenje (68). Iako je viši mortalitet u starijim dobnim skupinama u skladu s višim stopama incidencije, bihevioralne odrednice rane dijagnoze također treba imati na umu budući da je nađena povezanost melanoma ≤ 1 mm s dobi ispod 60 godina, među ostalim faktorima (124). Skrb o melanomu u Hrvatskoj i dalje je relativno fragmentirana, iako se čini da postupno dolazi do konsolidacije na što ukazuje porast udjela svih registriranih pacijenata oboljelih od melanoma u zemlji koji se liječe u u hrvatskom Referentnom Centru za melanom Ministarstva nadležnog za zdravlje s 15 % u 2002. na 35 % u 2007. (85,94). Implikacija bi bila da veći udio pacijenata dobiva jednaku kvalitetu skrbi što bi donekle moglo objasniti deceleraciju mortaliteta u mlađim

dobnim skupinama od 2000. nadalje (98,99). Ovom objašnjenju djelomično u prilog ide i porast u petogodišnjem relativnom preživljenju za pacijente oboljele od melanoma mlađe od 59 godina između 2000. i 2006. (125). Za sada još nema sveobuhvatnih studija o razlikama u stadiju kod dijagnoze, lokalizaciji, liječenju i praćenju hrvatskih pacijenata na nacionalnoj razini ili trendova za te parametre te bi stoga daljnja interpretacija trendova mortaliteta koje su pokazala naša istraživanja u tom kontekstu bila uvelike spekulativna.

5.3 Osvrt na epidemiološke odrednice melanoma kože u jugoistočnoj Europi

Postupna povećanja incidencije ranije su nađena za različite europske zemlje i regije, ali su u sjeverozapadnoj Europi od osamdesetih godina ovog stoljeća bila praćena stabilizacijom trendova u mlađim i sredovječnim dobnim skupinama (123). U zemljama u jugoistočnoj Europi koje smo proučavali našli smo niže stope incidencije melanoma kože i nepovoljnije trendove u odnosu na zemlje u sjeverozapadnoj Europi (113,123,126) jer su se i incidencija i mortalitet od melanoma kože povećavali u sredovječnim i starijim dobnim skupinama, posebno kod muškaraca (98). U većini europskih zemalja i stope incidencije i stope mortaliteta od melanoma kože su bile veće kod žena nego kod žena u prošlim desetljećima (113,121,123,126,127), ali u većini zemalja jugoistočne Europe je bilo obrnuto odnosno i stope incidencije i stope mortaliteta bile su veće kod muškaraca nego kod žena (98). Značajna povećanja incidencije melanoma kože za vrijeme devedesetih te u ranim godinama 21. stoljeća nađene su za oba spola i kroz sve dobne skupine u Češkoj, Slovačkoj i Sloveniji, kao i Malti, dok je istovremeno došlo do stabilizacije u nekim skandinavskim i

zapadnoeuropskim zemljama (126).

Istraživanja Bosettija i sur. (127) pokazala su da su se trendovi mortaliteta od raka kože (uključujući NMSC) stabilizirali na razini Europske unije, posebice za dobne skupine od 35 do 64 godina što je također u skladu s nedavnim istraživanjem prema kohortama rođenja Autiera i sur. (121). Naši rezultati pokazali su daljnja povećanja u trendovima u zemljama jugoistočne Europe u razdoblju od 2000. – 2010., iako je, čini se, došlo do deceleracije porasta incidencije u mlađim dobnim skupinama (98). U suprotnosti s incidencijom, čini se da dolazi do stabilizacije trendova mortaliteta, kao što je ranije primijećeno u više zemalja sjeverozapadne Europe, a sada moguće u Češkoj, Slovačkoj, i, do manje mjere, u Hrvatskoj što ukazuje na moguće povećanje preživljenja (123).

Genetička raznolikost i razlike u antropološkim karakteristikama populacija koje smo proučavali kao što su fototip kože ili boja kose i očiju, trebaju se uzeti u obzir pri interpretaciji stopa i trendova incidencije i mortaliteta od melanoma kože, posebice u usporedbi s drugim mediteranskim populacijama (98). Tipične mediteranske populacije imaju tamnije tipove kože odnosno Fitzpatrick tip IV, tzv. 'mediteranski tip' (12). Moguće je da slavenske antropološke karakteristike s druge strane odražavaju veću prisutnost tipova kože sklonijih nastanku melanoma u zemljama poput Hrvatske ili Slovenije u kojima se govore slavenski jezici, a istovremeno su i mediteranske (98,106). Većina zemalja koje smo proučavali smještena je na nižim geografskim širinama u odnosu na one u dijelovima Europe sa visokom incidencijom i/ili mortalitetom (98). Vjerojatno je da su populacije koje smo proučavali bile izloženije visokim UV indeksima, a također se kroz prošla desetljeća, prema UNWTO-u, u svim zemljama s dostupnim podacima povećao i inozemni turizam, moguće i prema regijama s još jačom insolacijom (98,107).

Stanovnici zemalja s dugačkim morskim obalnim područjima poput Hrvatske i Bugarske te s planinama i jezerima poput Slovenije, Češke i Slovačke vjerojatnije su bili intenzivnije eksponirani suncu u djetinjstvu i adolescenciji, posebice za vrijeme ljetnih mjeseci (98). Uz moguće razlike u izloženosti UV zračenju, moguće je da razlike u stopama incidencije i mortaliteta kože donekle odražavaju i razlike u izloženosti preventivnim aktivnostima u sklopu projekta *Euromelanoma* (98,103,117). Zemlje koje su se ranije uključile, poput Malte, Cipra, Češke i Slovačke, imale su i povoljnije trendove mortaliteta u mlađim i sredovječnim dobnim skupinama (98). Treba imati na umu da se otprilike polovina zemalja uključila 2008. ili kasnije te je stoga razdoblje u kojem smo proučavali incidenciju i mortalitet melanoma kože u našem istraživanju (do 2010.) prerano da bi se uključenje u kampanju *Euromelanoma* odrazilo na trendove.

Rezultati studije *EUROCARE-5* pokazali su da je prosječno petogodišnje preživljenje u Europi za pacijente s dijagnosticiranim melanomom u razdoblju od 1999. do 2007. godine bilo 83 % u oba spola (95 % CI 83 % do 84 %) (104). Malta i Češka imale su bolje rezultate od europskog prosjeka, dok je preživljenje bilo lošije u većini ostalih zemalja koje smo proučavali (104). U nedostatku detaljnijih podataka teško je špekulirati jesu li razlike u preživljenju uzrokovane ranijim otkrivanjem ili razlikama u liječenju (98). Jedina zemlja u kojoj je registar imao podatke o debljini bila je Slovenija gdje je udio melanoma tanjih od 1 mm bio 15 % za muškarce i 20 % za žene u razdoblju od 1991. do 1995., a zatim se povećao na 35 % za muškarce, i 40 % za žene u razdoblju od 2001. – 2005. što bi impliciralo moguću ulogu ranije detekcije u silaznom trendu mortaliteta kod mladih muškaraca (98,128). Svakako u obzir kod interpretacije treba uzeti i mogućnost dijagnoze tankih lezija koje zapravo nisu melanom kao što je primijećeno u nekim drugim populacijama (129,130).

5.4 Prednosti i ograničenja istraživanja

Glavna prednost istraživanja u sklopu disertacije je ta da su korišteni podaci registara, a ne procjene (131). Podaci su za Hrvatsku analizirani na nacionalnoj razini, a ne regionalnoj ili na razini pojedinih institucija. Nadalje, trendovi su u Hrvatskoj kvantificirani korištenjem regresijskih analiza uz pomoć točaka spajanja i APC modela, i to proučavanjem kroz dvadesetogodišnja odnosno dvadesetpetogodišnja razdoblja.

Uz prednosti koje metoda APC pruža, treba imati na umu problem identifikacije kao ograničenje te metode. On nastaje zbog linearne ovisnosti između dobi, razdoblja i kohorte s obzirom na to da se kohorta dobiva oduzimanjem dobi od razdoblja (Kohorta = razdoblje - dob) što bi značilo da ako su i razdoblje i dob poznati, onda je i kohorta rođenja također poznata. Stoga se ne mogu koristiti regresijski koeficijenti dobiveni statističkom analizom i potrebno je utvrditi hijerarhiju modela i X^2 statistiku kako bi se identificirao model koji najbolje odgovara podacima incidencije i mortaliteta što je u slučaju naše analize APC za Hrvatsku bio onaj za kohorte rođenja.

U uspoređivanju hrvatskih trendova s onima zemalja u jugoistočnoj Europi uključili smo registre koji su tek nedavno osnovani te je stoga kvaliteta podataka bila ograničena. Svi registri osim onog u Cluju (Rumunjska) te onog u Bosni i Hercegovini bili su uključeni u IX. i X. izdanje *Incidencije raka na pet kontinenata* koja su obuhvaćala razdoblje od 1998. do 2007. (132–134). U manjim populacijama, posebice onima manjim od milijun stanovnika, velika je mogućnost slučajnog, nasumičnog variranja u trendovima te ih je stoga u takvim populacijama teže interpretirati (135). Kao ograničenje treba uzeti u obzir i moguće neprijavlivanje u

zemljama u kojima se kožne lezije, ekscidirane u privatnim klinikama, ne šalju uvijek u službene patološke laboratorije i ne prijavljuju u registre što može predstavljati artefakt (98). Nadalje, nedostatak podataka o lokalizaciji, debljini i stadiju za većinu zemalja koje smo proučavali onemogućilo je bolji uvid i interpretaciju epidemija u kontekstu preživljenja i eventualnih ciljanih skupina za prevenciju i ranu detekciju bolesti. Detaljnije analize na razini jugoistočne Europe potrebne su da bi se vidjelo kolika bi bila učinkovitost eventualnih intervencija (98).

Hrvatski podaci za koje smo detaljnije analizirali lokalizaciju prema ekstenziji MKB šifre za melanom kože ilustriraju ograničenja u interpretaciji u tom smislu, iako se udio preklapajućih i nespecificiranih melanoma smanjio sa 52 % u razdoblju od 2000. – 2007. na 36 % u razdoblju od 2008. – 2014. (102). Pouzdane detaljnije analize prema lokalizaciji na nacionalnoj razini niti za Hrvatsku stoga nisu bile moguće.

5.5 Javnozdravstvene implikacije i primjena rezultata

Rezultati istraživanja mogli bi biti korisni u informiranju opće i medicinske javnosti te planiranju i prilagodbi usmjeravanja napora i resursa s ciljem učinkovitije primarne i sekundarne prevencije, unaprjeđenja skrbi i poboljšanja ishoda liječenja pacijenata oboljelih od melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe.

Iako je u zadnjih desetak godina u Hrvatskoj došlo do primjetnog napretka, perzistentni porast incidencije i mortaliteta ukazuje na potrebu za daljnjim intervencijama u općoj i medicinskoj javnosti usmjerenih na primarnu prevenciju, kao i na ranije otkrivanje melanoma kože u Hrvatskoj.

Nedavno publicirane smjernice britanskog *National Institutes for Health and Care Excellence* (NICE) o rizicima i koristima izlaganja suncu ističu da javnozdravstvene aktivnosti vezane uz pretjerano ili premalo izlaganje suncu trebaju biti fokusirane na skupine pod povećanim rizikom (136). Jedna od ključnih skupina populacije na koje se javnozdravstvene aktivnosti trebaju usmjeriti su djeca i mladi, a jedna od skupina koja bi trebala biti aktivna u tom smislu su zaposlenici i voditelji obrazovnih ustanova, uključujući vrtiće, osnovne i srednje škole, ali i ustanove i organizacije koje se bave izvannastavnim aktivnostima (136). Iako su u Hrvatskoj te aktivnosti u određenoj mjeri već uvedene kroz projekt *Euromelanoma* i projekt 'Djeluj sada' Gradskog ureda za zdravstvo Grada Zagreba (103,137), sustavnu implementaciju na nacionalnoj razini teško je provesti bez znatnih financijskih sredstava i ljudskih resursa.

Vjerojatno bi napredak, uz minimalna utrošena financijska sredstva, mogao biti postignut integracijom adekvatnih poruka u Nastavni plan i program zdravstvenog odgoja za osnovne i srednje škole koji pripremaju Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa i Agencija za znanost i obrazovanje, uz brojne druge stručnjake, a koji se nalazi u javnoj raspravi. Autori su predvidjeli teme o zaštiti od sunca u prvom obrazovnom ciklusu (0,1 i 2 razred osnovne škole) te u završnim razredima srednje škole. Rezultati naših istraživanja korišteni su kao argumentacija prihvaćenog prijedloga da se u završne razrede srednje škole u ključne sadržaje dodaju i pojmovi „solariji“ i „zaštita od raka kože“ kako bi se sa starijim učenicima obradile i ove teme (138,139). Nastavnicima bi trebalo omogućiti korištenje materijala na hrvatskom jeziku, po mogućnosti prilagođenom na njihov lokalni kontekst. S obzirom na trendove, posebna pozornost trebala bi biti posvećena mladićima. Osim na same učenike, ova bi intervencija bila usmjerena i na njih kao buduće roditelje. Dodatnu priliku za komplementarnu integraciju edukativne intervencije u postojeći sustav, s

naglaskom na subpopulaciju djece i adolescenata s rizičnijim fototipovima predstavljaju službe školska i adolescentne medicine. Kao što je prethodno navedeno, sadašnja navike u zaštiti od sunca u Hrvatskoj nisu sasvim zadovoljavajuće, uključujući i navike pacijenata oboljelih od melanoma koji često bolest ne percipiraju kao opasnu ako se pravovremeno otkrije i izliječi (140). Stoga bi jedna od ciljnih podskupina bila djeca oboljelih od melanoma koja zbog opterećene obiteljske anamneze imaju povišen rizik, a dijagnoza melanoma kod roditelja prilika da se ta djeca sustavno i bez iznimke dodatno informiraju i educiraju, uz adekvatnu psihosocijalnu podršku.

Povećanja incidencije koje smo našli kod kohorti žena koje su bile u mlađoj i srednjoj dobi prije regulacije korištenja solarija, iako se u Hrvatskoj ne mogu sa sigurnošću povezati sa takvim navikama, idu u prilog potrebi da Hrvatska slijedi primjere drugih zemalja koje su uvele kvalitetnije informiranje korisnika o zdravstvenim rizicima, kao i restriktivniju regulaciju korištenja solarija. Isto tako, prijašnja istraživanja Vurnek-Živković i suradnika pokazala su da dob korelira s korištenjem solarija odnosno da mlađi ljudi više koriste solarij (141). Novi dokazi o riziku korištenja solarija u kontekstu melanoma (10) te preliminarni rezultati naših istraživanja (94) korišteni su za argumentaciju prijedloga u prvoj javnoj raspravi „Pravilnika za zaštitu od optičkog zračenja” Ministarstva zdravlja (142). Prijedlozi su djelomično prihvaćeni i prema Prilogu VI novog „Pravilnika za zaštitu od optičkog zračenja” (u zakonskoj proceduri donošenja) uvest će se upozorenje o štetnosti UV zračenja u solarijima sa sadržajem prikazanim na **Slici 16** na papiru veličine A4 (približno 30 cm x 21 cm) s naslovom u Arial bold fontu veličine 22 i tekстом u Arial fontu veličine 20.

Nadalje, prema bazi podataka Sveučilišta u Washingtonu *Global Burden of Disease*, (77) melanom kože je u Republici Hrvatskoj u 1990. uzrokovao 1,12 % (95 % CI 0,86 % – 1,64 %) ukupnih smrti žena u dobi od 15 do 49 godina, da bi 2013. taj udio narastao na 1,86% (95 % CI 1,13 % – 2,32 %) [(77) <http://ihmeuw.org/3rbx>]. Iako upozorenje o štetnosti solarija svakako predstavlja važan korak u informiranju o rizicima u Hrvatskoj, uzevši u obzir sve gore navedeno, čini se da hrvatska regulacija i dalje nije dovoljno restriktivna s obzirom na znanstvene dokaze, prakse ostalih zemalja te hrvatsku epidemiološku situaciju. Upotrebu solarija za osobe mlađe od 18 trebalo bi propisima zabraniti, a u konzultaciji s Hrvatskim dermatovenerološkim društvom modificirati upozorenje kako bi bolje odgovaralo aktualnoj hrvatskoj situaciji i novim znanstvenim spoznajama. Na osnovu stopa mortaliteta koje smo našli u Hrvatskoj, na upozorenju bi trebalo istaknuti činjenicu da korištenje solarija povećava rizik od raka kože, uključujući melanom te da Hrvatska ima jednu od najviših smrtnosti od melanoma u Europi. U Hrvatskoj je potrebno implementirati i ostale dobre prakse regulatora iz drugih zemalja. Do siječnja 2014., 14 europskih zemalja donijelo je zakone o zabrani korištenja komercijalnih solarija za maloljetnike (Austrija, Belgija, Finska, Francuska, Njemačka, Island, Irska, Italija, Litva, Nizozemska, Norveška, Portugal, Španjolska, i Velika Britanija), dok je potpuna zabrana na snazi u Brazilu i većem dijelu Australije (143).

Slika 16. Izgled i sadržaj upozorenja o štetnosti ultraljubičastog zračenja sukladno propozicijama Priloga VI *Pravilnika za zaštitu od optičkog zračenja* (u zakonskoj proceduri donošenja)

UPOZORENJE

Izlaganje ultravioletnom (UV) zračenju poput ovog u solariju doprinosi procesu starenja kože i može prouzročiti rak kože.

Osobe koje ne tamne pri izlaganju sunčevu zračenju ne bi trebale koristiti solarije.

Nakon tretmana u solariju u narednih 48 sati treba izbjegavati prirodno sunčanje ili ponovno izlaganje u solariju.

Naočale za zaštitu od UV zračenja se moraju nositi cijelo vrijeme tijekom izlaganja zračenju u solariju.

Osobe mlađe od 18 godina ne bi trebale koristiti solarij.

Uz jasne i konzistentne poruke o rizicima, koristima i zaštiti od izlaganja prirodnom suncu, u okviru preventivnih intervencija važno je omogućiti adekvatno i pravovremeno informiranje o razini UV zračenja na osnovu kojih bi educirani pojedinci mogli adekvatno prilagoditi svoje ponašanje na suncu. U Hrvatskoj je implementacija prijenosa takvih poruka i informacija provedena lokalno u gradu Zagrebu sklopu projekta „Djeluj sada” Gradskog ureda za zdravstvo Grada Zagreba, i suradnjom sa udrugom „Zdravi pod suncem” (137). U proljeće 2015. u gradu Zagrebu su na ukupno osam odabranih lokacija postavljeni uređaji za mjerenje UV indeksa u realnom vremenu (pet u ljekarnama u različitim dijelovima grada, u Boćarskom domu te na jezerima Jarun i Bundeck) (137). Mjerači su popraćeni edukativnim plakatima koji sadrže definicije UV indeksa, zaštitnog faktora (engl. *Sun Protection Factor, SPF*) te preporuke za fotozaštitu obzirom na vrijednost indeksa (137). Kroz taj projekt su građani grada Zagreba na koje je intervencija bila usmjerena dobili adekvatne informacije o potrebi zaštite i samoj zaštiti. Državni hidrometeorološki zavod (DHMZ) koji unatrag više desetljeća prikuplja podatke o trajanju sunčanih sati (koji su nam ustupljeni za potrebe istraživanja u sklopu ove disertacije) ne mjeri UVB zračenje putem svih meteoroloških postaja iz Mreže meteoroloških postaja DHMZ-a. U srpnju 2015. DHMZ je na svojim mrežnim stranicama pod „Aktualnim podacima”, uz temperature zraka i mora, brzinu vjetra, količinu padalina i sl., počeo svakodnevno, po satima, objavljivati UV indeks za nekoliko lokacija, a navedeno je i objašnjenje „Mjerenje UV-B zračenja nije osnovni meteorološki mjerni element i većina ovih mjerenja uspostavljena je sporazumno s institucijama (gradovi: Opatija od 1997., Malinska i Crikvenica te Nacionalni park Plitvička jezera) koje su prepoznale važnost navedenih podataka kao korisnih informacija za svoje posjetioce” (144). S obzirom

na to da stranica DHMZ-a vjerojatno služi kao polazna točka pri planiranju i odluci o boravku na otvorenom za određeni dio hrvatske populacije, čini se da bi dodatak informacije o UV-indeksu mogao biti koristan i pri odluci o zaštiti od sunca, posebice jer nudi i predikcije najvišeg dnevnog UV indeksa za pojedine postaje, tumačenje UV indeksa i preporuke zaštite. Dodatna korist je i u tome što se informacijama može pristupiti putem interneta s mobilnih uređaja i prilikom boravka na otvorenom i u prirodi te modificirati ponašanje u skladu s ažuriranom informacijom o UV indeksu (144). Stoga bi taj modalitet informiranja populacije, integriran u dosadašnje načine informiranja o vremenskim prilikama, mogao biti jedan od koraka u prevenciji na nacionalnoj razini, a posebice koristan kao izvor informiranja po županijama. Nadalje, za aplikacije na pametnim mobilnim telefonima nađeno je da imaju veliki potencijal u dermatologiji, više od pola aplikacija bilo je besplatno, a one vezane uz zaštitu od sunca bile su među najpregledavanijima (145). Nedavno su objavljeni rezultati randomiziranog kliničkog pokusa aplikacije za pametne telefone koja uključuje individualizirani savjet za zaštitu od sunca u stvarnom vremenu provedenog u Sjedinjenim Američkim Državama (146). Pokazali su da je aplikacija korištena manje nego očekivano, ali su oni koji su je koristili pokazivali povećanu zaštitu od sunca (146).

U kontekstu smanjivanja stopa mortaliteta, iako su napredak i smanjenje rizika za mlađe generacije evidentniji nego za incidenciju, potrebni su daljnji naponi kako bi se omogućila pravovremena detekcija i liječenje melanoma za generacije rođene prije 1970. kako stare. U tom kontekstu bitna je edukacija zdravstvenih djelatnika i šire medicinske javnosti. Podaci Registra za rak Republike Hrvatske u tu su svrhu analizirani i korišteni u ranijim udžbenicima (147). Osuvremenjavanje hrvatske

literature za potrebe edukacije svakako je jedan od ključnih koraka u tom nastojanju, napravljen nedavnim izlaskom sveučilišnih udžbenika „Dermatovenerologija” (148), a potom i udžbenika „Melanom” (1). Oba su u osvrtu na epidemiološke odrednice malignog melanoma u Hrvatskoj koristila rezultate proizašle iz istraživanja u sklopu ove disertacije (1,148).

5.6 Buduća istraživanja

Rezultati naših istraživanja također ukazuju na potrebu za unapređenjem kvalitete podataka o melanomu kože na nacionalnoj razini u Republici Hrvatskoj, a otvaraju vrata daljnjim istraživanjima kojima bi se detaljnije razjasnile specifične epidemiološke odrednice melanoma kože za populaciju Republike Hrvatske kao i populacije ostalih zemalja uključenih u istraživanje.

Za buduće analize epidemioloških karakteristika melanoma kože u Hrvatskoj ključno je unapređenje registracije, kao i kvalitete podataka na nacionalnoj razini, posebice vezano uz lokalizaciju i debljinu. Daljnja istraživanja trebala bi prije svega biti usmjerena odgovorima na taj izazov, što bi omogućilo sveobuhvatnije analize i jasnije zaključke, te bilo instrumentalno za učinkovitije te troškovno-učinkovitije javnozdravstvene aktivnosti odn. primarnu i sekundarnu prevenciju. Kako bi se olakšalo korištenje podataka registara za rak u različitim područjima istraživanja raka, razvijen je model u kojem su registri za rak vizualizirani kao stablo (*engl. 'Cancer Registration Tree' - RegisTree©*) (149). Neki od naših rezultata ukazuju na područja za poboljšanje hrvatskog 'RegisTree©' za melanom, iako je u zadnjem promatranom razdoblju došlo do pozitivnih pomaka u kvaliteti podataka (102,149). Pouzdani

hrvatski nacionalni podaci o lokalizaciji melanoma mogli bi doprinijeti osmišljavanju jasnijih i učinkovitijih preventivnih poruka za javnost i zdravstvene djelatnike (117). Druga područja istraživanja melanoma također imaju specifične odrednice u hrvatskim uvjetima (150). Uz niže preživljenje i visoke stope mortaliteta, Hrvatska također ima komparativno manje resursa ne samo za prevenciju, nego i liječenje uznapredovalog melanoma (72,98,117). Čini se da raste svijest o važnosti kvalitete prijavljenih podataka o incidenciji i mortalitetu te komplementarnoj vrijednosti populacijskih i registara na razini kliničkih ustanova za postizanje horizontalne sinergije u istraživanju melanoma (85,88,151). Uz unapređenje kvalitete podataka Registra za rak, kako bi se unaprijedile preventivne aktivnosti i omogućilo prospektivno praćenje i planiranje terapije, trebalo bi formirati i središnji klinički registar pri Referentnom centru Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za melanom koji bi sadržavao detaljnije kliničke podatke o bolesnicima iz cijele zemlje koji se tamo liječe. Podaci u Registar za rak Republike Hrvatske mogu doći iz svake faze u liječenju pacijenta s melanomom, od otkrivanja do izlječenja ili smrti (149). To uključuje liječnike obiteljske medicine, dermatovenerologe, kirurge, onkologe, patologe, specijaliste nuklearne medicine te palijativnu skrb, a svi oni su obično aktivni u različitim poljima istraživanja melanoma (149). Kako bi u budućnosti podaci registra bili u skladu s njihovim potrebama, a da ih istovremeno prijave previše ne opterećuju vremenski, svi dionici bi trebali biti uključeni u postizanje konsensusa o nacionalnoj optimizaciji procesa registracije (150).

Neki od naših rezultata ukazuju na moguće obrasce i razlike u epidemiološkim odrednicama melanoma među spolovima te u različitim dobnim i socio-ekonomskim skupinama, ali su potrebna veća istraživanja s kliničkim i detaljnijim socio-

ekonomskim podacima kako bi se bolje i pouzdanije rasvijetlio profil rizika za melanom kože u Hrvatskoj. Trebalo bi razjasniti biološke u odnosu na bihevioralne uzroke za geografske razlike u stopama i omjerima mortaliteta i incidencije, kao i biološke u odnosu na bihevioralne uzroke za razlike među spolovima. Genetičko-epidemiološki pristup svakako je potreban u tom kontekstu. Iako je istraživanje ponašanja i navika u zaštiti od sunca u Hrvatskoj već provedeno (140), potrebne su daljnje studije s većim i reprezentativnijim uzorkom, kao primjerice ona u istraživanju EDIFICE u Francuskoj (152). Rezultati sličnih, opsežnijih istraživanja mogli bi dati jasniji uvid u ključne izazove na koje bi se javnozdravstvene intervencije trebale usmjeriti, razjasniti eventualne regionalne bihevioralne razlike te pomoći u nacionalnoj i eventualno regionalnoj prilagodbi intervencija. Sustavnim i konzistentnim provođenjem takvih istraživanja u određenim vremenskim razmacima mogli bi se pratiti učinci preventivnih intervencija i javnozdravstvenih kampanja na znanje i ponašanje (136) s obzirom na to da se učinci na incidenciju, a često i mortalitet od melanoma jasno očituju tek kroz više desetljeća. U intervencijama usmjerenima k primarnoj prevenciji melanoma, a posebice u pogledu njihove implementacije, i dalje ima dosta neodgovorenih pitanja vezanih uz učinkovitost i troškovnu učinkovitost pa bi kvalitetno osmišljena evaluacija učinaka intervencija u Hrvatskoj mogla biti od interesa i koristi za širu znanstvenu zajednicu, a posebice za zemlje koje su Hrvatskoj slične u geografskom, socijalnom, ekonomskom i/ili kulturološkom smislu te imaju sličnu epidemiološku situaciju.

Potrebna su daljnja istraživanja o društvenom i ekonomskom opterećenju do kojeg dovodi melanom u Hrvatskoj. Ista bi trebalo komplementirati s analizama troškovne učinkovitosti pojedinih intervencija i to onih u općoj populaciji, populaciji djece i

adolescenata, kao i onih u subpopulacijama za koje smo našli da imaju veći rizik smrti od melanoma (stariji od 60 godina). Trebalo bi istražiti i učinak i/ili troškovnu učinkovitost intervencija koje ciljaju skupine pacijenata koji boluju od drugih bolesti i zbog toga su pod povećanim rizikom od obolijevanja od melanoma. Skupina koja bi u budućnosti mogla imati bitniji utjecaj na trendove melanoma u Hrvatskoj nego što ga ima u drugim zemljama su pacijenti s transplantiranim organima, s obzirom na pokazatelje nacionalnog transplantacijskog programa. Na osnovu kvalitetnijih i sveobuhvatnijih podataka trebalo bi razviti alate specifične za Hrvatsku koji predviđaju rizik za obolijevanje odnosno smrt od melanoma na individualnoj razini, poput onih u Australiji ili SAD-u (152). Takvi alati bi možda mogli biti od koristi u učinkovitijoj prevenciji te probiru, pravovremenoj dijagnostici i liječenju pojedinih subpopulacija s obzirom na mogućnost integracije u zdravstveni informatički sustav.

6. ZAKLJUČCI

Regresijskom analizom trendova uz pomoć točaka spajanja u razdoblju od 1988. do 2008. godine u Republici Hrvatskoj nađen je statistički znatan porast incidencije i mortaliteta od melanoma kože bez točaka spajanja (engl. *joinpointa*) za vrijeme cijelog opažajnog razdoblja. Prosječni godišnji porast incidencije, a izraženije i mortaliteta, bio je nešto veći kod muškaraca nego kod žena.

Stope incidencije melanoma kože su od 2000. do 2010. godine u jugoistočnoj Europi uniformno rasle, u oba spola i u svim dobnim skupinama. Mortalitet je značajno rastao kod muškaraca srednje dobi u Srbiji i Bugarskoj, žena srednje dobi u Sloveniji, starijih muškaraca u Češkoj, Srbiji i Turskoj te kod starijih žena u Sloveniji i Srbiji.

Trendove incidencije i mortaliteta muškaraca i žena u Hrvatskoj za razdoblje od 1989. do 2013. godine najbolje opisuje puni model dob-razdoblje-kohorta što ukazuje na utjecaje svih triju čimbenika.

U razdoblju od 1989. do 2013. godine trendovi incidencije rasli su u oba spola i u svim dobnim skupinama, uz iznimku žena u dobi od 25 do 39 godina kod kojih je došlo do stabilizacije. Trendovi u starijim dobnim skupinama, uključujući muškarce i žene starije od 55 godina, kod dijagnoze su pokazivali najprominentnije povećanje. Povećanja su bila veća kod muškaraca nego kod žena starijih od 45 godina kod dijagnoze. Mortalitet se počeo stabilizirati i kod muškaraca i kod žena u dobi od 59 godina i mlađih, dok je i dalje rastao i kod muškaraca i kod žena starijih od 60 godina, s tim da je povećanje bilo prominentnije kod muškaraca nego kod žena.

Najniži rizik od melanoma kože nađen je za kohorte rođene oko 1904. godine, nakon čega je rizik specifičan za kohortu rastao do kohorte rođene oko 1970. za žene, dok je kod muškaraca rastao u svim sukcesivnim kohortama. Mlađe muške kohorte imale su veći porast u riziku u odnosu na ženske kohorte. Za žene je rizik melanoma za kohortu rođenu oko 1984. bio gotovo četiri puta viši, a kod muškaraca gotovo šest puta viši nego za referentne kohorte rođene oko 1944.

Najniži rizik smrti od melanoma kože nađen je za kohorte rođene oko 1904., nakon čega se rizik specifičan za kohorte strmo povećavao do kohorti rođenih oko 1944. Rizik specifičan za kohorte imao je sličan rast za muške i za ženske kohorte u prvoj polovici dvadesetog stoljeća. Porast u riziku smanjio se za kohorte rođene nakon 1944. da bi se zatim stabilizirao za ženske kohorte rođene nakon ranih sedamdesetih, dok kod muških kohorti još nije dosegao vrh.

U nekim zemljama sjeverne i zapadne Europe sa srednje visokom i visokom incidencijom, te visokim mortalitetom primijećena je stabilizacija porasta incidencije, dok u zemljama u jugoistočnoj Europi, uključujući i Hrvatsku, incidencija i dalje raste.

Trendovi mortaliteta se u nekim zemljama jugoistočne Europe, uključujući i Hrvatsku, počinju stabilizirati, ponajprije u mlađim dobnim skupinama, ali su još uvijek manje povoljni od trendova mortaliteta u zemljama sjeverne i zapadne Europe sa srednje visokom i visokom incidencijom te visokim mortalitetom.

Zaključno, znanstveni doprinos ovog istraživanja uključuje unaprjeđenje znanja o epidemiološkim obilježjima melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe. Kvantificirani su trendovi incidencije i mortaliteta od melanoma kože i uspoređeni s trendovima u ostalim europskim zemljama koje imaju srednje visoku i visoku incidenciju te visoki mortalitet. U Hrvatskoj su također utvrđeni učinci dobi, razdoblja i kohorte rođenja te izračunati rizici pojedinih kohorti rođenja za incidenciju i mortalitet od melanoma kože. Navedeni rezultati mogli bi biti korisni u informiranju opće i medicinske javnosti te planiranju i prilagodbi usmjeravanja napora i resursa s ciljem učinkovitije primarne i sekundarne prevencije, unaprjeđenja skrbi i poboljšanja ishoda pacijenata oboljelih od melanoma kože u Hrvatskoj i zemljama jugoistočne Europe. Rezultati ukazuju na potrebu za unapređenjem kvalitete podataka o melanomu kože na nacionalnoj razini Hrvatske, a otvaraju vrata daljnjim istraživanjima koja bi detaljnije razjasnila specifične epidemiološke odrednice melanoma kože za populaciju Republike Hrvatske, kao i populacije ostalih zemalja uključenih u istraživanje.

7. SAŽETAK

Cilj. Istražiti trendove incidencije i mortaliteta melanoma kože (CM) za muškarce i žene različitih dobnih skupina u Hrvatskoj i zemljama u jugoistočnoj Europi (JIE), utvrditi moguće promjene u trendovima te ih usporediti s trendovima zemalja u sjeverozapadnoj Europi (SZE).

Metode. Podaci o slučajevima i smrtima od CM u Hrvatskoj dobiveni su iz Registra za rak Republike Hrvatske i Državnog zavoda za statistiku. Za procjenu prosječnog godišnjeg postotka promjene (AAPC) u trendovima incidencije i mortaliteta 1988.-2008. pomoću regresijske analize uz pomoć točaka spajanja korištene su dobno-standardizirane stope (standardno svjetsko stanovništvo). Za izračunavanje omjera stopa prema kohortama korišten je model dob-razdoblje-kohorta za podatke 1989. – 2013. Podaci za JIE dobiveni su iz 11 populacijskih registara za rak Bosni i Hercegovini, Bugarskoj, Hrvatskoj, Cipru, Češkoj, Malti, Rumunjskoj, Srbiji, Slovačkoj, Sloveniji i Turskoj. Dobno-specifične stope izračunate su pomoću podataka državnih zavoda za statistiku pojedinih zemalja za 25 – 49 ('mladi'), 50 – 69 ('sredovječni') i 70+ ('stariji'). Regresijskom analizom uz pomoć točaka spajanja procijenjen je AAPC za trendove incidencije i mortaliteta 2000. – 2010. prema dobnoj skupini i spolu.

Rezultati. U Hrvatskoj je od 1988. do 2008. incidencija CM-a značajno rasla s AAPC-om od 5,9 % kod muškaraca i 5,6 % kod žena, kao i mortalitet, s AAPC-om 3,0 % kod muškaraca i 2,4 % kod žena. Analiza modelom dob-razdoblje-kohorta pokazala je porast stopa incidencije u sukcesivnim generacijama muškaraca, dok se rizik kod žena rođenih oko 1970. počeo stabilizirati. Muške kohorte rođene oko 1984. imale su otprilike šesterostruki, a žene četverostruki rizik od CM-a u odnosu na referentne

kohorte iz 1944. Rizik smrti od CM-a povećavao se u sukcesivnim generacijama do kohorti rođenih oko 1970. kod žena, dok kod muškaraca, čini se, još nije dosegao najvišu razinu. Stope incidencije su diljem JIE uniformno rasle. Značajni porasti stopa mortaliteta nađeni su kod sredovječnih muškaraca u Srbiji i Bugarskoj, sredovječnih žena u Sloveniji, starijih muškaraca u Češkoj, Srbiji i Turskoj te starijih žena u Sloveniji i Srbiji.

Zaključak. Stope CM-a u Hrvatskoj rastu. Rastući generacijski trendovi incidencije ukazuju na potrebu za više napora u smislu primarne prevencije. Izostanak pada stopa mortaliteta, posebice u muškaraca, ukazuje na moguće nejednakosti u ranoj detekciji i potrebu za ciljanim intervencijama. Dok su stope incidencije uniformno rasle u JIE, došlo je do razmimoilaženja trendova mortaliteta, iako manje povoljnih u odnosu na one u SZE. Osnaživanje registracije raka i unaprjeđenje kvalitete podataka incidencije i mortaliteta bit će ključno za nadzor napretka u kontroli CM-a. Čini se da razlike u ranom otkrivanju proširuju procjep između JIE i SZE, dok će pružanje skrbi pacijentima s uznapredovalom bolesti vjerojatno biti izazov za regionalne zdravstvene budžete.

8. SUMMARY

Characteristics of incidence and mortality trends of malignant melanoma of the skin in Croatia and South-Eastern European countries. Jelena Barbarić (2016)

Aim. To explore cutaneous malignant melanoma (CM) incidence and mortality trends for males and females of different age groups in Croatia and South-Eastern European countries (SEE), identify possible changes in the trends, and compare them with the trends in North-Western European countries (NWE).

Methods. Data on incident cases and deaths from CM in Croatia were obtained from the Croatian National Cancer Registry and the Croatian Bureau of Statistics. Age-standardized rates (World Standard Population) were used to estimate the average annual percent of change (AAPC) in incidence and mortality trends 1988-2008 by joinpoint regression analysis. Incidence and mortality rate ratios according to birth cohorts were calculated using age-period cohort (APC) modelling for 1989-2013 data. Data for SEE were obtained from 11 population-based cancer registries in Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Malta, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia and Turkey. Using Bureau of Statistics data from individual countries, age-specific rates were calculated for 25-49 ('young'), 50-69 ('middle aged') and 70+ years ('older') groups. Using joinpoint regression analysis, AAPC in incidence and mortality trends 2000-2010 were estimated according to the age group and sex.

Results. In Croatia, during the period 1988-2008, CM incidence was increasing significantly, with AAPC of 5.9% for men and 5.6% for women, and so was mortality,

with AAPC of 3.0% for men and 2.4% for women. APC analysis showed that incidence rates increased in successive generations of men, whilst in women the risk of CM attenuated for the cohorts born around 1970. Male cohorts born around 1984 had about six-fold and female about four-fold higher risk of CM than the referent 1944 cohorts. Risk of CM death increased in successive generations until cohorts born around 1970 for women, and appears still not to have reached the peak for male cohorts. Incidence rates of CM across SEE were uniformly increasing. Significant increases in mortality rates were observed in middle aged men in Serbia and Bulgaria, middle aged women in Slovenia, older men in the Czech Republic, Serbia and Turkey, and older women in Slovenia and Serbia.

Conclusion. CM rates in Croatia are rising. Increasing generational incidence trends indicate the need for more primary prevention efforts. Lack of decline of mortality rates, in particular in men, suggests inequalities in early detection and the consequent need for targeted interventions. CM incidence rates were still increasing across SEE, mortality trends diverged and were less favourable than in NWE. Empowering cancer registration and improving the quality of incidence and mortality data will be essential for monitoring progress in CM control. Disparities in early detection appear to be widening the gap between SEE and NWE, while the provision of care to patients with advanced disease is likely to prove a challenge for regional healthcare budgets.

9. LITERATURA

1. Šitum M i sur. Melanom, udžbenik i atlas. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti i Medicinska naklada; 2016.
2. Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science*. 2014;346(6212):945–9.
3. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705–27.
4. Mihm MC Jr, Clark WH Jr, From L. The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *N Engl J Med*. 1971;284(19):1078–82.
5. McGovern VJ, Mihm MC Jr, Bailly C, Booth JC, Clark WH Jr, Cochran AJ, et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer*. 1973;32(6):1446–57.
6. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Dermatol Rep*. 2013;2(1):24–34.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P MC. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28–44.
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45-60.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2040–59..
10. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use : systematic review and meta-analysis. 2012; 345:e4757. doi: 10.1136/bmj.e4757.
11. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):11–9.
12. Fitzpatrick T. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869–71.
13. Gilchrist BA, Eller MS. DNA photodamage stimulates melanogenesis and other photoprotective responses. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4(1):35–40.
14. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol*. 2008;84(3):539–49. doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.
15. Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39 Suppl 1:S75–83.
16. IARC. A review of human carcinogens. Volume 100D. Radiation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012;100:35–101 (D). Solar and UV Radiation. Dostupno na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf> (pristupljeno 23. siječnja 2015.).

17. Mouret S, Philippe C, Gracia-Chantegrel J, Banyasz A, Karpati S, Markovitsi D, et al. UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers in DNA: a direct photochemical mechanism? *Org Biomol Chem*. 2010;8(7):1706–11
18. De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, Merlino G. Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res*. 2004;64(18):6372–6.
19. Nik-Zainal S, Kucab JE, Morganella S, Glodzik D, Alexandrov LB, Arlt VM, et al. The genome as a record of environmental exposure. *Mutagenesis*. 2015;30(6):763–70.
20. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415–21.
21. Norval M, McLoone P, Lesiak A, Narbutt J. The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photochem Photobiol*. 2008;84(1):19–28.
22. Fisher MS, Kripke ML. Systemic alteration induced in mice by ultraviolet light irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1977;74(4):1688–92.
23. Kripke ML. Reflections on the field of photoimmunology. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):27–30.
24. Noonan FP, Recio JA, Takayama H, Duray P, Anver MR, Rush WL, et al. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature*. 2001;413(6853):271–2.
25. Zaidi MR, Davis S, Noonan FP, Graff-Cherry C, Hawley TS, Walker RL, et al. Interferon-gamma links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice. *Nature*. 2011;469(7331):548–53.
26. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001;12(1):69–82.
27. Green A. A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Causes Control*. 1992;3(6):513–6.
28. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3172–7.
29. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer*. 2009;45(17):3054–63.
30. Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1686–95.
31. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JFJ, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891–901.
32. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):923–7.
33. Olsen CM, Lane SW, Green AC. Increased risk of melanoma in patients with chronic lymphocytic leukaemia: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Melanoma Res*. 2016;26(2):188–94.
34. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2014;9(4):e95096–e95096.

35. Pappo AS, Armstrong GT, Liu W, Srivastava DK, McDonald A, Leisenring WM, et al. Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):461–6.
36. Gao X, Simon KC, Han J, Schwarzschild MA, Ascherio A. Family history of melanoma and Parkinson disease risk. *Neurology*. 2009; 73(16):1286–91.
37. Gao X, Simon KC, Han J, Schwarzschild MA, Ascherio A. Genetic determinants of hair color and Parkinson’s disease risk. *Ann Neurol*. 2009;65(1):76–82.
38. Liu R, Gao X, Lu Y, Chen H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology*. 2011;76(23):2002–9.
39. Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson’s disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2010;21(5):697–707.
40. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390–9.e1.
41. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. United States; 2015;10(4):e0122964.
42. Gandini S, Iodice S, Koomen E, Di Pietro A, Sera F, Caini S. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2607–17.
43. Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sorensen HT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Cancer*. 2012;118(19):4768–76.
44. Gamba CA, Swetter SM, Stefanick ML, Kubo J, Desai M, Spaunhurst KM, et al. Aspirin is associated with lower melanoma risk among postmenopausal Caucasian women: the Women’s Health Initiative. *Cancer*. 2013;119(8):1562–9.
45. Zhu Y, Cheng Y, Luo R-C, Li A-M. Aspirin for the primary prevention of skin cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2015;9(3):1073–80.
46. Hu H, Xie Y, Yang G, Jian C, Deng Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of melanoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(1):62–8.
47. Alfonso L, Ai G, Spitale RC, Bhat GJ. Molecular targets of aspirin and cancer prevention. *Br J Cancer*. 2014;111(1):61–7.
48. Yang TO, Reeves GK, Green J, Beral V, Cairns BJ. Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1836–43.
49. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, Vilier A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Anthropometric features and cutaneous melanoma risk: a prospective cohort study in French women. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(4):357–63.
50. O’Rourke MA, Black C, Murray LJ, Cardwell CR, Gavin AT, Cantwell MM. Do perinatal and early life exposures influence the risk of malignant melanoma? A Northern Ireland birth cohort analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(5):1109–16.
51. Li Z, Wang Z, Yu Y, Zhang H, Chen L. Smoking is inversely related to cutaneous malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1540-3. doi: 10.1111/bjd.13998.
52. DeLancey JO, Hannan LM, Gapstur SM, Thun MJ. Cigarette smoking and the

- risk of incident and fatal melanoma in a large prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(6):937–42.
53. Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2012;41(6):1694–705.
 54. Wu S, Han J, Song F, Cho E, Gao X, Hunter DJ, et al. Caffeine Intake, Coffee Consumption, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *Epidemiology*. 2015;26(6):898–908.
 55. Liu J, Shen B, Shi M, Cai J. Higher Caffeinated Coffee Intake Is Associated with Reduced Malignant Melanoma Risk: A Meta-Analysis Study. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147056.
 56. Noel SE, Stoneham ACS, Olsen CM, Rhodes LE, Green AC. Consumption of omega-3 fatty acids and the risk of skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;135(1):149–56.
 57. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas a, Moreno-Ramirez D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167 Suppl 2:1-13. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11081.x.
 58. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(1):65–73.
 59. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet*. 2016;53(1):1–14.
 60. Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(3):190–5.
 61. Levanat S, Šitum M, Crnić I, Marasović D, Puizina-Ivić N, Pokupčić N, et al. Alterations in CDKN2A locus as potential indicator of melanoma predisposition in relatives of non-familial melanoma cases. *Croat Med J*. 2003;44(4):418–24.
 62. Hocevar M, Avbelj M, Peric B, Zgajnar J, Besic N, Battelino T. High prevalence of germline CDKN2A mutations in Slovenian cutaneous malignant melanoma families. *Croat Med J*. 2006;47(6):851–4.
 63. Peric B, Cerkovnik P, Novaković S, Žgajnar J, Besić N, Hocevar M. Prevalence of variations in melanoma susceptibility genes among Slovenian melanoma families. *BMC Med Genet*. 2008;9:86. doi: 10.1186/1471-2350-9-86
 64. Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2753–60.
 65. Fargnoli MC, Gandini S, Peris K, Maisonneuve P, Raimondi S. MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1413–20.
 66. Antonopoulou K, Stefanaki I, Lill CM, Chatzinasiou F, Kypreou KP, Karagianni F, et al. Updated field synopsis and systematic meta-analyses of genetic association studies in cutaneous melanoma: the MelGene database. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):1074–9.
 67. Sarkar D, Leung EY, Baguley BC, Finlay GJ, Askarian-Amiri ME. Epigenetic regulation in human melanoma: past and future. *Epigenetics*. 2015;10(2):103–21.
 68. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin*

- Oncol. 2009;27(36):6199–206.
69. Rudan F, Milanović R. Kliničke smjernice liječenja i praćenja melanoma Klinike za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju KB Dubrava. Zaključci 2. Simpozija - Melanom Nove spoznaje, prijedlog liječenja. II Simpozij Melanom: nove spoznaje, prijedlog protokola liječenja. Zagreb, 2012.
 70. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2375–90.
 71. Fong Z V, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):20–30.
 72. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126–32.
 73. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Dostupno na: <http://eco.iarc.fr> (pristupljeno 7. rujna 2015.).
 74. European Parliament resolution of 10th April 2008 on combating cancer in the enlarged European Union (2009/C 247 E/04). Dostupno na: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.CE.2009.247.01.0011.01.ENG> (pristupljeno 10. veljače 2016).
 75. Treaty establishing the European Community (Amsterdam consolidated version) Part Three: Community policies. Title XIII: Public health. Article 152. Dostupno na: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:11997E152> (pristupljeno 10. veljače 2016).
 76. Forsea AM, Del Marmol V, Stratigos A, Geller AC. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):179–82.
 77. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2016. Dostupno na <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (pristupljeno 8. veljače 2016).
 78. Jiang AJ, Rambhatla P V, Eide MJ. Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):885–915.
 79. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):599.e1–599.e12; quiz 610, 599.e12.
 80. Griewank KG, Scolyer RA, Thompson JF, Flaherty KT, Schadendorf D, Murali R. Genetic alterations and personalized medicine in melanoma: progress and future prospects. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2):djt435.
 81. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54.
 82. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681–96.
 83. Strnad M. Epidemiologic characteristics of malignant melanoma in the Republic of Croatia. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2000;7(1):133.
 84. Lipozencic J, Celic D, Strnad M, Toncic RJ, Pasic A, Rados J, et al. Skin cancers in Croatia, 2003-2005: epidemiological study. *Coll Antropol*.

- 2010;34(3):865–9.
85. Buljan M, Rajacić N, Vurnek Živković M, Blajić I, Kusić Z, Šitum M. Epidemiological data on melanoma from the referral centre in Croatia (2002-2007). *Coll Antropol.* 2008;32 Suppl 2:47–51.
 86. Materljan E, Zamolo G, Petković M, Ivošević D, Popović B, Materljan M, et al. Malignant skin melanoma in Croatia. *Coll Antropol.* 2009;33(4):1363–8.
 87. Malatestinić D, Nadarević-Stefanec V, Suljić P, Glazar B, Janković S. Increasing burden of melanoma in Croatia. *Coll Antropol.* 2011;35 Suppl 2:267–70.
 88. Pavlović-Ruzić I, Jonjić N, Zamolo G, Zuvic-Butorac M, Katunarić M, Pečanić S. The patterns of melanoma presentation in Rijeka region. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013;21(3):174–9.
 89. Kraljik N, Rosso M, Sepić T, Males J, Vranješ Z, Kondža G. Epidemiologic data of malignant melanoma in Osijek-Baranya County (Eastern Croatia) during the period of 2000-2008. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 2:39–43.
 90. Lipozenčić J, Jurakić-Tončić R, Radoš J, Celić D. Epidemiology of nonmelanoma and melanoma skin cancer in Zagreb, Croatia. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008;16(4):193–203.
 91. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Klinička bolnica “Sestre milosrdnice”. Melanom, Zbornik radova. Ur. Zvonko Kusić Zagreb 2009.
 92. World Health Organisation. International classification of diseases, Ninth Revision (ICD-9). Geneva, Switezerland; 1977.
 93. World Health Organisation. International statistical classification of diseases and related health problems, Tenth Revision (ICD-10). Geneva, Switzerland; 1992.
 94. Barbarić J, Znaor A. Incidence and mortality trends of melanoma in Croatia. *Croat Med J.* 2012;53(2):135–40.
 95. Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Dostupno na: www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-zlocudne-bolesti-s-registrom-za-rak/ (pristupljeno 8. veljače 2016).
 96. World Health Organization. World Health Organization, mortality database. WHO Statistical Information System. Dostupno na: <http://www.who.int/whosis/mort/download/en/index.html> (pristupljeno 21 ožujka 2012).
 97. United Nations. World Population Prospects, the 2010 Revision. United Nations Population Division Department of Economic and Social Affairs. 2011. Available from: <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>. (pristupljeno 21 ožujka 2012).
 98. Barbarić J, Šekerija M, Agius D, Coza D, Dimitrova N, Demetriou A, et al. Disparities in melanoma incidence and mortality in South-Eastern Europe: Increasing incidence and divergent mortality patterns. Is progress around the corner? *Eur J Cancer.* 2016;55:47-55. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.019
 99. Barbarić J, Bray F, Znaor A. Age-period-cohort analysis of malignant melanoma of the skin incidence in Croatia from 1989 to 2013. (2016, u postupku recenzije).
 100. WHO Mortality Database, version November 2015. World Health Organization; Dostupno na: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (pristupljeno 7. siječnja 2016).
 101. World Population Prospects - Population Division - United Nations [Internet].

- Dostupno na: <http://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population/> (pristupljeno 7. siječnja 2016).
102. Barbaric J, Coebergh JW, Šekerija M. Completeness of data on malignant melanoma skin-site and morphology in Croatian National Cancer Registry 2000-2014: an overview of recent progress (2016, u postupku recenzije).
 103. Stratigos A, Forsea AM, van der Leest RJT, de Vries E, Nagore E, Bulliard J-L, et al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol* 2012;167 Suppl 2: 99–104
 104. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, Gavin A, Agius D, Ardanaz E, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015 Sep 5. pii: S0959-8049(15)00745-5. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.039
 105. World Bank 2010. Dostupno na: <http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.PCAP/countries> (pristupljeno 6. listopada, 2014).
 106. Hammarström H, Forkel R, Haspelmath M, Bank S. *Glottolog 2.4*. Leipzig: Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology. Dostupno na: <http://glottolog.org> (pristupljeno 6. listopada, 2014)
 107. The UN World Tourism Organization (UNWTO). Dostupno na: <http://www.e-unwto.org/content/v486k6/?v=search>. E-mail komunikacija, 24. listopada 2014).
 108. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ MD. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19:335–51 (correction 2001;20:655).
 109. Joinpoint Regression Program, Version 4.0.4, May 2013; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
 110. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med*. 1987;6(4):449–67.
 111. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med*. 1987;6(4):469–81.
 112. StataCorp. 2011. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP.
 113. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2):385–400.
 114. Grandits H, Taylor K. (eds) *Yugoslavia's Sunny Side: A history of tourism in socialism (1950s -1980s)*. Budapest-New York: Central European University Press 2010.
 115. Državni hidrometeorološki zavod. E-mail komunikacija 16. srpnja 2015.
 116. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 3. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1096–106.
 117. van der Leest RJT, de Vries E, Bulliard JL, Paoli J, Peris K, Stratigos a J, et al. The Euromelanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1455–65.
 118. Dixon H, Dobbins S, Wakefield M, Jamsen K, McLeod K. Portrayal of tanning, clothing fashion and shade use in Australian women's magazines,

- 1987-2005. *Health Educ Res.* 2008;23(5):791–802.
119. Ministarstvo zdravstva. Uprava za sanitarnu inspekciju. Sektor državne i granične sanitarne inspekcije. Odjel za zaštitu od zračenja. E-mail komunikacija. 19. veljače 2014.
 120. Hery C, Tryggvadottir L, Sigurdsson T, Olafsdottir E, Sigurgeirsson B, Jonasson JG, et al. A melanoma epidemic in Iceland: possible influence of sunbed use. *Am J Epidemiol.* 2010;172(7):762–7.
 121. Autier P, Koechlin A, Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *Eur J Cancer.* 2015;51(7):869–78.
 122. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E, Conejo-Mir JS. Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. *Int J Cancer.* 2008;122(4):905–8.
 123. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer.* 2003;107(1):119–26.
 124. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, Brooks DR, Geller AC. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. *Cancer.* 2012;118(15):3725–34.
 125. Znaor A, Brenner H, Holleczeck B, Gondos A. Has there been progress in cancer care in Croatia? Assessing outcomes in a partially complete mortality follow-up setting. *Eur J Cancer.* 2012;48(6):921–8.
 126. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1170-8
 127. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol* 2013;24(10):2657–71.
 128. Primic-Zakelj M, Zadnik V, Zagar T. Epidemiologija kožnega raka (Epidemiology of skin cancer, in Slovenian). In Luzar, B (ed.) et al. *Novosti v dermatopatologiji (Update on dermatopathology, in Slovenian).* Proceedings of XL. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika, Ljubljana 3-4 December 2009, Ljubljani Inštitut za Patol. Med. Fak., 2009 [COBISS.SI-ID 26570201].
 129. van der Leest RJT, Zoutendijk J, Nijsten T, Mooi WJ, van der Rhee JI, de Vries E, et al. Increasing time trends of thin melanomas in The Netherlands: What are the explanations of recent accelerations? *Eur J Cancer.* 2015;51(18):2833–41.
 130. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ.* 2005;331(7515):481.
 131. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1124–30.
 132. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostupno na: <http://globocan.iarc.fr> (pristupljeno 14. srpnja 2015).
 133. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M and Boyle P. E. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX.* Lyon; 2007

134. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J (eds.). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. Lyon: 2013.
135. Zanetti R, Sera F, Sacchetto L, Coebergh JW, Rosso S. Power analysis to detect time trends on population-based cancer registries data: When size really matters. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1082-90.
136. Sunlight exposure: risks and benefits | Guidance and guidelines | NICE. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng34> (pristupljeno 24. veljače 2016).
137. Zagreb.hr - Projekt „Djeluj sada!“. Dostupno na: <http://www.zagreb.hr/default.aspx?id=76720> (pristupljeno 27. veljače 2016)
138. Nacionalni kurikulum medupredmetne teme zdravlje. Prijedlog. Veljaca 2016. Dostupno na: <http://www.kurikulum.hr/wp-content/uploads/2016/02/Zdravlje-17.2.-prepravljeno.pdf> (pristupljeno 27. veljače 2016).
139. Služba za promicanje zdravlja. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. E-mail komunikacija 21. prosinca 2015.
140. Vurnek-Živković M, Dediol I, Ljubičić I, Šitum M. Sun behaviour patterns and perception of illness among melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(6):724–9.
141. Vurnek-Živković M. Psihološki status i percepcija bolesti u bolesnika s melanomom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu. 2011. Dostupno na: <http://medlib.mef.hr/1385> (pristupljeno 16. rujna 2015.).
142. Izvješće o provedenoj javnoj raspravi. Ministarstvo zdravlja. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages//arhiva/files/Izvje%C5%A1%C4%87e_opti%C4%8Dko_zra%C4%8Denje//Izvje%C5%A1%C4%87e_opti%C4%8Dko_zra%C4%8Denje.pdf (pristupljeno 16. rujna 2015).
143. Preliminary Opinion on Biological effects of ultraviolet radiation relevant to health with particular reference to sunbeds for cosmetic purposes, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, European Commission, 2015. Dostupno na: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scenihr_consultation_30_en.htm (pristupljeno 22. veljače 2016).
144. Državni hidrometeorološki zavod. UV indeks na mrežnim stranicama DHMZ-a. Dostupno na: <http://klima.hr/razno.php?id=priopcenja¶m=pr14072015> (pristupljeno 14. srpnja 2015).
145. Brewer AC, Endly DC, Henley J, Amir M, Sampson BP, Moreau JF, et al. Mobile applications in dermatology. *JAMA Dermatology.* 2013;149(11):1300–4.
146. Buller DB, Berwick M, Lantz K, Buller MK, Shane J, Kane I, et al. Smartphone mobile application delivering personalized, real-time sun protection advice: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology.* 2015;151(5):497–504.
147. Strnad M, Lipozenčić J. Epidemiologija kožnih tumora u svijetu i u nas // *Dermatološka onkologija / Lipozenčić, J; Pašić, A (ur.). Zagreb : Medicinska naklada, 2009. Str. 5-9.*
148. Basta-Juzbašić A i sur. *Dermatovenerologija, udžbenik i atlas s više od 1200 slika u boji.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
149. Coebergh JW, van den Hurk C, Louwman M, Comber H, Rosso S, Zanetti R, et al. EURO COURSE recipe for cancer surveillance by visible population-based cancer RegisTrees in Europe: From roots to fruits. *Eur J Cancer.* 2015 Jun;51(9):1050–63.
150. Coebergh JW, van den Hurk C, Rosso S, Comber H, Storm H, Zanetti R, et al.

- EUROCOURSE lessons learned from and for population-based cancer registries in Europe and their programme owners: Improving performance by research programming for public health and clinical evaluation. *Eur J Cancer*. 2015;51(9):997–1017.
151. Vrdoljak E, Torday L, Sella A, Leyman S, Bavbek S, Kharkevich G, et al. Insights into cancer surveillance in Central and Eastern Europe, Israel and Turkey. *Eur J Cancer Care*. 2015;24(1):99–110.
 152. Saiag P, Sassolas B, Mortier L, Grange F, Robert C, Lhomel C, et al. EDIFICE Melanoma survey: knowledge and attitudes on melanoma prevention and diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 2:11–5.
 153. National Cancer Institute, National Institutes of Health. Melanoma Riak Assessment Tool. Dostupno na: <http://www.cancer.gov/melanomarisktool/> (pristupljeno 11. siječnja 2016).

10. ŽIVOTOPIS

Rođena 1984. u Zagrebu, 2002. završila XVI. (jezičnu) gimnaziju, a 2008. diplomirala na Medicinskom fakultetu. Dobila više stipendija za akademsku izvrsnost (Sveučilišta u Zagrebu, Grada Zagreba i dr.). Program završnog semestra studija medicine odslušala i položila na *Charité – Universitätsmedizin Berlin* (stipendija *Humboldt-Universität zu Berlin* za međunarodne studente). *MSc in International Health Management* stekla 2012. na *Imperial College London* u Velikoj Britaniji (*Chevening Award*).

Interes za dermatovenerologiju razvila kroz redovnu studentsku kliničku praksu, ali i dodatnih šest mjeseci iskustva na studentskim razmjenama u bolnicama u Meksiku, Italiji, Japanu, Njemačkoj i Kolumbiji. Pripravnički staž odradila u *KB Sestre milosrdnice*. Kasnije ukupno godinu i pol radila kao liječnik izvanbolničke hitne i/ili obiteljske medicine u Križevcima te na otocima Mljetu, Istu i Molatu. Kratko iskustvo rada stekla u *Privremenom utočištu za izbjeglice u tranzitu*, Slavonski Brod (prosinac 2015.).

Znanstveni interesi uključuju epidemiologiju kožnih i spolno prenosivih bolesti te dermatovenerologiju utemeljenu na dokazima. Prva iskustva u istraživanju stekla kao stipendistica francuske vlade na projektu '*Expression of PTPC members during apoptosis of melanoma cells*' u *CNRS UMR 8159, Université de Versailles*. Epidemiologiji raka kože usmjerila se kroz suradnju sa dr. Znaor, a zatim i mrežom registara jugoistočne Europe osnovanom u sklopu *EUROCOURSE* projekta, te sa *IARC, WHO*. U području medicine utemeljene na dokazima educirana u *UK Cochrane Centre* u Oxfordu. Stečenim znanjem kasnije doprinijela izradi nekoliko hrvatskih nacionalnih i europskih međunarodnih (u sklopu projekta *EUnetHTA*) procjena zdravstvenih tehnologija. Sudjelovala u prijavi i početku provedbe *SELFIE* projekta (Horizon 2020). Nekoliko godina surađuje sa *WHO Collaborative Centre for HIV Strategic Information* pri Školi narodnog zdravlja Andrija Štampar. Autorica tri i ko-autorica dvije publikacije u časopisima indeksiranim u *Current Contents*.