

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE POJAVNOSTI MALIGNIH NEOPLAZMI KOŽE GLAVE I VRATA STANOVNIKA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE U RAZDOBLJU OD 2004. DO 2012. GODINE

ŽELIMIR ORKIĆ, DINKO PUNTARIĆ¹, EDA PUNTARIĆ², IDA PUNTARIĆ³,
DOMAGOJ VIDOSAVLJEVIĆ⁴, VLATKA GVOZDIĆ⁵ i DIJANA MAYER⁶

Klinički bolnički centar Osijek, ¹Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ²Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Biološki odsjek, Zagreb, ³Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije, Velika Gorica, ⁴Opća bolnica Vukovar, Vukovar, ⁵Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju, Osijek i ⁶Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

Cilj studije bio je istražiti učestalost i karakteristike malignih neoplazmi kože glave i vrata područja Osječko-baranjske županije u razdoblju od 2004. do 2012, u odnosu na spol, dob, mjesto boravka, radno mjesto, zanimanje, tip i lokaciju neoplazme te fenotipske odlike oboljelih. Istraživanje je obuhvatilo sve ispitanike kojima je PHD nalazom potvrđena dijagnoza, a stanovnici su Osječko-baranjske županije. Obradena su ukupno 2.952 oboljela od kojih je bilo 1.487 (50,4 %) muškaraca i 1.465 (49,6 %) žena, što čini približnu godišnju incidenciju od 104/100 000. Srednja dob ispitanika bila je 72 godine. Ispitanici su većinom sa sela, 1952 (66,2 %). Na otvorenom je radilo 2.137 (72,4 %) ispitanika. Najčešće su to poljoprivrednici, 907 (42,4 %) i građevinski radnici (889 ili 41,6 %). S obzirom na tip neoplazme, najčešći je bio bazocelularni tip (2.160 - 73,2 %) oboljelih. Maligni melanom imala su 93 (3,1 %) ispitanika. Lokalizacija maligne neoplazme je najčešće lice (839 - 28,7 %) i nos (643 - 22,0%) ispitanika. Muškarci su imali značajno više (341 - 56,6 %) planocelularnih malignih neoplazmi od žena (262 - 43,4 %) ($p=0,005$). Značajno su bili mlađi ispitanici s malignim melanomom (medijan dobi 67 godina). Nema značajne razlike vrste maligne neoplazme i mjesta stanovanja, radnog mjesta i zanimanja s obzirom na rad na otvorenom ili zatvorenom prostoru. Dokazano je, s obzirom na lokalizaciju, na uhu i na usni značajno više planocelularnih malignih neoplazmi ($p=0,039$; $p<0,001$), na vratu, oku i na glavi malignih melanoma ($p=0,004$; $p<0,001$; $p=0,026$), a na nosu bazocelularnih neoplazmi ($p=0,002$). Nema značajne razlike u vrsti i učestalosti malignih neoplazmi povezano s bojom kose i očiju ispitanika. Očito je da bolest nastaje nakon višedesetljetne inkubacije te kumulativnog učinka izloženosti rizičnim faktorima, pri čemu direktna izloženost suncu, čini se, ima značajnu ulogu. Potrebna su daljnja istraživanja.

Ključne riječi: maligne neoplazme, koža, glava i vrat, mjesto stanovanja, zanimanje, fenotipske odlike, Osječko-baranjska županija

Adresa za dopisivanje: Želimir Orkić, dr. med.
Klinički bolnički centar Osijek
Huttlerova 4
31000 Osijek, Hrvatska
E pošta: zelimir.orkic@gmail.com
Mob: ++385 91 513 5601

UVOD

Maligna neoplazma kože je najčešći oblik malignoma u SAD-u s više od 3,5 milijuna utvrđenih malignih neoplazmi godišnje. Svake godine je više novoprijavljenih malignoma kože nego novoprijavljenih malignoma dojke, prostate, pluća i kolona zajedno. U posljednja tri desetljeća više je ljudi oboljelo od karci-

noma kože nego od svih drugih karcinoma zajedno. Otprilike 90 % nemelanomskih karcinoma kože je povezano s izlaganjem UV zračenju Sunca. Na melanom otpada 3-5 % svih malignih neoplazmi kože, ali je odgovoran za veliku većinu smrti. Solarna keratoza je najčešća prekanceroza i procjenjuje se da će se bar 65 % svih planocelularnih i 36 % svih bazocelularnih karcinoma razviti iz ove lezije kože (1,2).

Hrvatska, kao i mnoge druge zemlje, suočena je s nedostatkom vjerodostojnih podataka o učestalosti malignih neoplazmi kože, osobito o mortalitetu pojedinih tipova tumora, uz nešto bolje poznavanje situacije povezanih s malignim melanomom (3). Kao srednje europska i mediteranska zemlja s velikim brojem sunčanih dana, a s još uvijek nedovoljnim stupnjem svijetlosti opasnosti izlaganja UV zračenju, za očekivati je da će učestalost te vrste tumora rasti još godinama. Sličan je problem prisutan i u drugim zemljama sa značajnim udjelom bijele populacije, osobito one svijetle puti, plave ili crvene kose (i svijetlih očiju) (2-6). Maligne neoplazme kože dijelimo na bazocelularni karcinom (BCC), planocelularni karcinom (PCC) i maligni melanom (1-3).

Bazocelularni karcinom kože

Karcinom bazalnih stanica je lokalna zloćudna lezija kože koja nastaje iz temeljnoga sloja epidermisa (bazalnih stanica) i adneksalnih struktura (folikula dlaka i lojnih žlijezda). Bazaliom je semimaligni tumor kože što znači da po pravilu ne metastazira tako da mu nedostaje glavno obilježje pravoga malignog tumora. Međutim kliničko-histološke i biološke značajke kao što su: destruktivni rast, histološka raznolikost i sklonost recidiviranju daju mu sve potrebne osobine zloćudnosti (7). Metastaze treba očekivati u otprilike 0,01 % do 0,1 % svih histološki potvrđenih bazocelularnih karcinoma kože (8).

Na nastanak bazocelularnog karcinoma kože utječe više čimbenika. Uz genske čimbenike te djelovanje nekih kemijskih karcinogena (arsen) na etiopatogenezu bazalioma ponajviše utječe djelovanje ultraljubičastog zračenja iz Sunčeva svjetla. Gotovo u 85 % slučajeva sijelo bazalioma je na koži pokrivenoj dlakama u području glave i vrata, a preostalih 15 % je lokalizirano na udovima i trupu (8). U 80 % slučajeva bazaliom se javlja na licu iznad zamišljene crte koja spaja lobulus uške s kutom usnica (9). Početni bazaliom očituje se čvorićem ili erozijom koja ne zacjeljuje. Česti simptomi su svrbež i krvarenje. Bolesnici se žale na mjesta koja krvare i djelomično zacjeljuju, a često su sklona i gnojenju (8). Postoje različite podvrste bazocelularnih karcinoma s obzirom na kliničko-histološku pojavu, diferencijaciju i biološko ponašanje (7,9). Metoda liječenja ovisi o lokalizaciji tumora, njegovoj histološkoj vrsti, kao i dobi bolesnika. U većini slučajeva u obzir dolazi kirurška terapija i radioterapija. Radioterapija se koristi kod bolesnika starije dobi, u liječenju recidiva poslije kirurškog zahvata ili kao palijacija u uznapredovalom i zapuštenom stadiju bolesti. Kirurška terapija podrazumijeva eksciziju bazalioma u cijelosti uz histološku analizu rubova i dna (9). U većini slučajeva ova vrsta raka raste sporo, tijekom godina se širi periferno i u dubinu tkiva uzduž živca. Ako se ne liječi na vrijeme, do-

lazi do sekundarne bakterijske infekcije što može ugrožavati život. Morfološke vrste karcinoma kože koje su miješanog bazo-planocelularnog i infiltrativnog oblika biološki su agresivnije i teže ih je liječiti zbog nejasnih postraničnih rubova i duboke infiltracije (8).

Planocelularni karcinom kože

Planocelularni karcinom kože je maligni epitelni tumor kože čije stanice morfološki slične stanicama spinoznog sloja epidermisa koje obilježava stvaranje keratina. Obično počinje kao *carcinoma in situ* i nakon nekog vremena se razvije u pravi invazivni tumor. Klinički znakovi malignosti su lokalno destruktivni rast i mogućnost metastaziranja (9). Dakle, planocelularni karcinom se po svojoj zloćudnosti nalazi između semimalignog bazalioma i malignog melanoma (8). Planocelularni karcinom se pojavljuje višestruko (i do deseterostruko) rjeđe od bazalioma. Češće se pojavljuje na sluznicama, osobito na prelasku kože u sluznicu (9). Planocelularni karcinom kože rijetko se pojavljuje *de novo* na normalnoj koži. U nastanku planocelularnog karcinoma sudjeluje više čimbenika, ali kao i kod bazalioma najvažnije je djelovanje ultraljubičastog zračenja iz Sunčeva svjetla, ali i iz umjetnih izvora (fototerapija). Učinci dugogodišnjeg izlaganja Suncu se kumuliraju te se planocelularni karcinom razvija u dobi od 60 do 80 godina. U prilog utjecaju ultraljubičastoga zračenja iz Sunčeva svjetla ukazuje i podatak da se 90 % planocelularnog karcinoma kože javlja na suncu izloženim predjelima (lice, donja usnica, uška, vrat). U nastanku planocelularnog karcinoma sudjeluju i neki kemijski karcinogeni (kemijske tvari u proizvodnji nafte, sastojci duhana i katrani), imunosupresijska terapija (bolesnici s transplantiranim organima), neke virusne infekcije (HPV, AIDS) (9). Češće se javlja i na predjelima kože s dugotrajnim fistulama i ulceracijama, npr. na području radiodermatitisa, ožiljka od opekline (Marjolinov čir), kroničnog ulkusa (venska staza) ili na mjestu kroničnog osteomijelitisa (8).

Planocelularni karcinom počinje kao sitno žarište, hiperkeratotično ili verukozno. Vremenom se povećava i kada dosegne promjer od nekoliko mm ili cm nastaju ulceracije ili nekroza. Tada tumor rastući ne šteti meka tkiva, hrskavicu ili kost, a može i metastazirati pretežno limfogeno u limfne čvorove. Učestalost metastaza je od 0 % do 50 % (8, 9). Metoda liječenja ovisi o lokalizaciji tumora, njegovom histološkom stupnju diferencijacije, kao i dobi bolesnika i postojanju metastaza u regionalne limfne čvorove. U većini slučajeva u obzir dolaze kirurška terapija i radioterapija. Radioterapija se koristi kod bolesnika starije dobi. Kirurška terapija podrazumijeva eksciziju tumora u cijelosti i po potrebi radi očuvanja funkcije indiciran je rekonstruktivni zahvat. Poslije provedenog liječenja bolesnika se prati pet godina (8).

Maligni melanom

Davis je rekao da „melanom piše poruku na koži svojom vlastitom tintom, da bi je svi mogli vidjeti“ (8). Melanom je epidemijski zloćudni tumor s povećanom pojavnosti (incidencijom) u cijelomu svijetu. Nastaje malignom preobrazbom melanocita. Pretežno se pojavljuje u bijelaca i dva puta je češći u žena nego u muškaraca, posebice u srednjoj životnoj dobi (9). Obilježen je lokalnom agresivnošću i uočljivom sklonošću ranom metastaziranju (10). Njegovo biološko zloćudno ponašanje ne očituje se toliko u lokalnoj agresivnosti, koliko u njegovoj sklonosti ranom metastaziranju (9). Kod muškaraca je najveća učestalost na trupu, a kod žena na donjim udovima. Melanom u području glave i vrata čini oko četvrtine svih melanoma kože. Melanom oka, nakon kože, druga je najčešća lokacija ove zloćudne bolesti. Opaženo je da dugotrajno izlaganje Suncu s nastankom opekline u djetinjstvu utječe na veću pojavnost melanoma tijekom kasnijega života (9). Najbolje istraženi čimbenik rizika u nastanku melanoma je Sunčevo svjetlo. U oko pola bolesnika melanom se razvio na klinički nepromijenjenoj koži, dakle *de novo*. Često se pojavljuje na fotoizloženim dijelovima kože. Drugi važan čimbenik je postojanje kongenitalnih i displastičnih nevusa koji se mogu preobraziti u melanom. U 30 % do 40 % bolesnika melanom se razvio iz tih prekursorskih lezija. Treći važan čimbenik je individualna genska sklonost melanomu (9). Obiteljski melanom čini oko 10 % svih slučajeva melanoma kože (10).

Bitno je istaknuti da ne postoji tipični melanom. Može biti tamnosmeđe do plavocrne boje, a u malom broju slučajeva čak i bez pigmenta. Postoji velika šarolikost u pogledu veličine, oblika, dubine invazije, stvaranja ulceracija, krusta i erozija. No, tijekom rasta melanom prolazi sljedeće definirane faze: u početku su atipični melanociti u epidermisu (*melanoma in situ*), atipični melanociti prelaze u papilarni dermis (radikalna faza rasta - RGP), atipični melanociti nalaze se duboko u papilarnom dermisu (vertikalna faza rasta - VGP) (9,10). Kirurški zHVt je i dalje osnovni način liječenja primarnoga melanoma. Ekscizija melanoma jedini je izbor pri uklanjanju primarnoga tumora (9). U prognostičkom smislu razlikujemo tri klinička stadija melanoma. Prvi stadij: primarni tumor bez klinički vidljivih regionalnih metastaza, drugi stadij: primarni tumor s klinički vidljivim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima i treći stadij: primarni tumor s udaljenim hematogenim ili limfogenim metastazama. Petogodišnje preživljenje u prvom stadiju je 70 % do 80 %, u drugom stadiju 25 %, a u trećem 0 % (9).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kolika je učestalost i kakve su karakteristike kožnih tumora glave i vrata u Osječko-baranjskoj županiji u razdoblju od 2004. do 2012. godine u odnosu na spol, dob, mjesto boravka, radno mjesto, zanimanje i fenotipske odlike oboljelih.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni ispitanici kojima je u razdoblju od 2004. do 2012. godine PHD nalazom potvrđeno da boluju od maligne neoplazme kože glave i/ili vrata, a stanovnici su Osječko-baranjske županije. Za potrebe analize podataka neoplazme su razvrstane prema tipovima: planocelularni karcinom, bazocelularni karcinom, planocelularni+bazocelularni karcinom ili maligni melanom. Svi su bili pacijenti Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. Ne postoje dokumentirani dokazi da se pacijenti oboljeli od ove dijagnoze liječe izvan županije ili možda tek sporadično privatnom inicijativom. Identitet ispitanika je zaštićen, osobni podaci pacijenata nisu i neće biti navedeni ni u jednoj publikaciji budući da su podatci zbirno statistički obrađeni. Prije provođenja istraživanja obuhvaćenog ovim istraživanjem pribavljena je suglasnost Etičkoga povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Metode

Ispitanici, čiji su nalazi i anamnestički podatci bili upotrijebljeni u ovome istraživanju, razvrstani su u dvije skupine s obzirom na mjesto stanovanja: u gradu (u urbanoj sredini) ili u selu (u ruralnoj sredini). Svaka od tih skupina (urbana i ruralna) dalje je podijeljena s obzirom na spol i dob. S obzirom na zanimanja na otvorenom prostoru (izravno izlaganje Suncu) i u zatvorenom prostoru (manja izloženost izravnim Sunčevim zrakama) ispitanici su podijeljeni u tri kategorije: poljoprivrednici, ostala zanimanja izravno izložena Suncu (npr. radnici u građevinarstvu) i zanimanja u zatvorenim prostorima. Kod dijela ispitanika uspjelo se zabilježiti boju kose i očiju.

Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su medijanom i rasponom za varijable koje se ne raspodjeljuju normalno. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dva nezavisna uzorka upotrebljavan je Mann-Whitneyev U-test za neparametrijsku razdiobu, a za tri i više nezavisnih uzoraka Kruskal Wallisov test. Za utvrđivanje razlika među proporcijama upotrebljavan je χ^2 -test, te Fisherov egzaktan test. Podatci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću SPSS 15.0 (SPSS inc, Chicago, IL, SAD), uz razinu značajnosti $\alpha=0,05$.

REZULTATI

Osječko-baranjska županija je smještena na sjeveroistoku Hrvatske i prostire se na površini od 4 152 km² te je četvrta županija po veličini u Republici Hrvatskoj.

Obuhvaća Baranju i sjevernoistočnu Slavoniju oko donjeg toka rijeke Drave prije njenoga utoka u Dunav. Položaj županije je: 45°32' sjever i 18°44' istok. Prema popisu stanovnika 2001. godine imala je 330.506 stanovnika (171.829 ili 51,8 % žena i 158.677 ili 48,2 % muškaraca)(11), a 2011. godine imala je 305.032 stanovnika, dok je omjer žena i muškaraca ostao isti (51,8 % prema 48,2 %)(12).

Tijekom 9 godina istraživanje je obuhvatilo ukupno 2952 ispitanika, oboljelih od maligne neoplazme kože glave i/ili vrata, od kojih je 1487 (50,4 %) muškaraca i 1465 (49,6 %) žena i premda muškarci nešto češće oboljevaju nema statistički značajne razlike, dok se raspodjela prema spolu i godinama značajno razlikuje (Fisherov egzaktan test, $p=0,022$). Prosječna godišnja incidencija za cijelo razdoblje praćenja bila je oko

104/100.000 u rasponu od oko 91/100.000, 2004. godine do oko 123/100.000 2012. godine s tendencijom stalnog porasta. Srednja dob ispitanika je 72 godine (interkvartilnog raspona 64–78 godina), značajno su najmlađi ispitanici bili tijekom 2006. godine, sa srednjom dobi 69 godina (interkvartilnog raspona 60–75 godina) (Kruskal Wallisov test, $p<0,001$). Ispitanici su većinom sa sela - 1952 (66,2 %), bez značajne razlike tijekom istraživanih godina. Na otvorenom je radilo 2137 - 72,4 % ispitanika, a u zatvorenom prostoru 813 - 27,6 % ispitanika, značajno najmanje 2008. godine (Fisherov egzaktan test, $p=0,003$). Od zanimanja na otvorenom najčešće su to poljoprivrednici, 907 - 42,4 % i građevinski radnici (889 - 41,6 %), a od zanimanja vezanih uz zatvoreni prostor su tvornički radnici (204 - 25,1 %), uz značajnu razliku raspodjela prema godinama (Fisherov egzaktan test, $p<0,001$) (tablica 1).

Tablica 1.

Raspodjela ispitanika prema spolu, dobi, mjestu stanovanja, radnom mjestu i zanimanju u razdoblju od 2004. do 2012. godine

Obilježja	Godine										Ukupno	p
	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.			
Spol [N(%)]												
Muškarci	167 (55,3)	153 (52,8)	130 (51,0)	152 (49,0)	173 (48,6)	158 (44,3)	164 (47,3)	207 (57,2)	183 (49,1)	1487 (50,4)		0,022*
Žene	135 (44,7)	137 (47,2)	125 (49,0)	158 (51,0)	183 (51,4)	199 (55,7)	183 (52,7)	155 (42,8)	190 (50,9)	1465 (49,6)		
Ukupno	302 (100)	290 (100)	255 (100)	310 (100)	356 (100)	357 (100)	347 (100)	362 (100)	373 (100)	2952 (100)		
Dob Medijan (25%-75%)	71 (65-77)	70 (64-77)	69 (60-75)	71 (65-77)	73 (64-78)	73 (66-78)	73 (65-80)	71 (61-78)	74 (64-79)	72 (64-78)		<0,001†
Mjesto stanovanja [N(%)]												
Grad	95 (31,5)	88 (30,3)	99 (38,8)	99 (31,9)	121 (34,3)	124 (34,7)	115 (33,1)	129 (35,6)	127 (34,0)	997 (33,8)		
Selo	207 (68,5)	202 (69,7)	156 (61,2)	211 (68,1)	232 (65,7)	233 (65,3)	232 (66,9)	233 (64,4)	246 (66,0)	1952 (66,2)		0,598*
Radno mjesto [N(%)]												
Naotvorenom	212 (70,4)	208 (71,7)	181 (71,0)	214 (69,0)	289 (81,4)	261 (73,1)	254 (73,2)	268 (74,0)	250 (67,0)	2137 (72,4)		0,003*
Nazatvorenom	89 (29,6)	82 (28,3)	74 (29,0)	96 (31,0)	66 (18,6)	96 (26,9)	93 (26,8)	94 (26,0)	123 (33,0)	813 (27,6)		
Zanimanje u otvorenom prostoru [N(%)]												
Poljoprivrednik	89 (42,0)	88 (42,4)	75 (41,4)	90 (42,1)	142 (49,1)	107 (41,0)	90 (35,4)	115 (42,9)	111 (44,4)	907 (42,4)		
Građevinar	104 (49,1)	87 (41,8)	84 (46,4)	104 (48,5)	94 (32,5)	109 (41,7)	121 (47,6)	91 (34,0)	95 (38,0)	889 (41,6)		<0,001*
Komunalni djelatnik	18 (8,4)	30 (14,4)	21 (11,6)	19 (8,9)	39 (13,5)	32 (12,3)	28 (11,0)	44 (16,4)	33 (13,2)	264 (12,4)		
Ostalo	1 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,6)	1 (0,5)	14 (4,8)	13 (5,0)	15 (5,9)	18 (6,7)	11 (4,4)	77 (3,6)		
Zanimanje u zatvorenom prostoru [N(%)]												
Zdravstvo i školstvo	5 (5,6)	7 (8,5)	4 (5,4)	7 (7,3)	3 (4,5)	8 (8,3)	4 (4,3)	8 (8,5)	5 (4,1)	51 (6,3)		
Tvornički radnik	19 (21,3)	22 (26,8)	14 (18,9)	19 (19,8)	19 (28,8)	25 (26,0)	28 (30,1)	28 (29,8)	30 (24,4)	204 (25,1)		
Uslužna djelatnost	21 (23,6)	18 (22,0)	16 (21,7)	8 (8,3)	13 (19,7)	23 (24,0)	20 (21,6)	7 (7,4)	6 (4,9)	132 (16,2)		
Trgovci	8 (9,1)	6 (7,3)	3 (4,1)	5 (5,2)	3 (4,5)	9 (9,4)	23 (24,7)	4 (4,3)	7 (5,7)	68 (8,3)		<0,001*
Administracija	17 (19,1)	19 (23,2)	30 (40,6)	36 (37,5)	10 (15,2)	22 (22,9)	11 (11,8)	15 (16,0)	22 (17,9)	182 (22,4)		
Ugostiteljstvo	14 (15,7)	3 (3,7)	2 (2,7)	2 (2,1)	10 (15,2)	4 (4,2)	7 (7,5)	16 (17,0)	28 (22,8)	86 (10,6)		
Ostalo	5 (5,6)	7 (8,5)	5 (6,6)	19 (19,8)	8 (12,1)	5 (6)	0	16 (17,0)	25 (20,3)	90 (11,1)		

*Fisherov egzaktan test; †Kruskal Wallisov test

S obzirom na tip neoplazme, 2160 (73,2 %) ispitanika imalo je bazocelularni tip maligne neoplazme. Planocelularni karcinom imala su 603 (20,4 %) ispitanika, a bazo- i planocelularni tip karcinoma 95 (3,2 %) ispitanika. Maligni melanom imalo je 93 (3,1%) ispitanika, značajno najviše 2010. godine (Fisherov egzakti test, $p < 0,001$). Lokalizacija maligne neoplazme je naj-

češće lice, 839 (28,7 %) i nos, 643 (22,0 %) ispitanika. Po svim lokalizacijama su značajne razlike prema godinama, osim za one neoplazme koje se nalaze na uhu. Broj ispitanika s tim neoplazmama je prema godinama podjednak i kreće se od 23 (7 %) 2007. godine do 42 (11 %) tijekom 2012. godine (tablica 2).

Tablica 2.

Raspodjela ispitanika prema tipu i lokalizaciji maligne neoplazme u razdoblju od 2004. do 2012. godine

	Godina										Ukupno	p*
	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.			
Tip maligne neoplazme [N(%)]												
Bazocelularni karcinom	226 (74,8)	229 (79,0)	203 (79,5)	228 (73,5)	251 (70,4)	262 (73,4)	251 (72,4)	269 (74,5)	241 (64,6)	2160 (73,2)		
Planocelularni karcinom	70 (23,2)	49 (16,9)	32 (12,6)	53 (17,1)	81 (22,8)	74 (20,7)	57 (16,4)	75 (20,8)	112 (30,1)	603 (20,4)		
Bazo- i planocelularni	3 (1,0)	0	13 (5,1)	11 (3,6)	13 (3,7)	9 (2,5)	14 (4,0)	17 (4,7)	15 (4,0)	95 (3,2)		<0,001
Maligni melanom	3 (1,0)	12 (4,1)	7 (2,8)	18 (5,8)	11 (3,1)	12 (3,4)	25 (7,2)	0	5 (1,3)	93 (3,1)		
Lokalizacija maligne neoplazme [N(%)]												
Uho	29 (9,2)	27 (11,6)	31 (13,2)	23 (7,4)	33 (9,2)	37 (10,1)	32 (8,9)	42 (11,3)	42 (11,0)	296 (10,1)		0,648
Vrat	20 (6,3)	23 (9,9)	2 (0,9)	13 (4,2)	22 (6,1)	27 (7,4)	21 (5,9)	42 (11,3)	29 (7,6)	199 (6,8)		<0,001
Lice	81 (25,8)	67 (28,7)	57 (24,3)	85 (27,3)	137 (38,6)	110 (30,3)	90 (25,1)	84 (22,6)	128 (33,5)	839 (28,7)		<0,001
Nos	79 (25,1)	79 (33,9)	58 (24,6)	80 (25,7)	78 (22,1)	63 (17,3)	79 (22,1)	62 (16,6)	65 (17,0)	643 (22,0)		0,002
Oko	13 (4,1)	37 (15,9)	26 (11,1)	34 (10,9)	14 (3,9)	29 (8,0)	30 (8,5)	43 (11,6)	14 (3,7)	240 (8,2)		<0,001
Čelo	41 (13,0)	0	16 (6,8)	31 (10,0)	18 (5,1)	32 (8,7)	42 (11,7)	25 (6,7)	38 (9,9)	243 (8,3)		<0,001
Usna	17 (5,4)	0	16 (6,8)	23 (7,4)	22 (6,0)	24 (6,5)	22 (6,1)	24 (6,5)	24 (6,3)	172 (5,9)		0,007
Temporalno	20 (6,3)	0	14 (5,9)	13 (4,2)	24 (7,6)	31 (9,3)	25 (7,0)	23 (6,2)	26 (6,8)	176 (6,0)		0,001
Brada	4 (1,3)	0	6 (2,6)	3 (1,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,8)	12 (3,2)	7 (1,8)	38 (1,4)		0,002
Glava	11 (3,5)	0	9 (3,8)	6 (1,9)	3 (0,8)	8 (2,1)	14 (3,9)	15 (4,0)	9 (2,4)	75 (2,6)		0,006
Ukupno:	315 (100)	233 (100)	235 (100)	311 (100)	353 (100)	362 (100)	358 (100)	372 (100)	382 (100)	2921 (100)		

*Fisherov egzakti test; †Kruskal Wallisov test

U odnosu na tip maligne neoplazme i spol, jedino je utvrđena značajna razlika ($p = 0,005$) za planocelularnu neoplazmu, gdje ih je od ukupno 603 slučaja, kod muškaraca bilo 341 (56,6 %) u odnosu na žene (262 - 43,4 %) (Fisherov egzakti test, $p = 0,005$). Značajno su najmlađi ispitanici s malignim melanomom, medi-

jan 67 godina (interkvartilnog raspona 57–71 godina). Nema značajne razlike vrste maligne neoplazme i mjesta stanovanja, radnog mjesta i zanimanja s obzirom na rad na otvorenom ili zatvorenom prostoru (tablica 3).

Tablica 3.

Raspodjela ispitanika prema tipu maligne neoplazme, spolu, dobi, mjestu stanovanja, radnom mjestu i zanimanju ispitanika

	Vrsta maligne neoplazme [N(%)]				Ukupno	p*
	Bazocelularni	Planocelularni	Bazo i planocelularni	Maligni melanom		
Spol						
Muškarci	1060 (49,1)	341 (56,6)	41 (43,2)	44 (47,3)	1486 (50,4)	0,005
Žene	1100 (50,9)	262 (43,4)	54 (56,8)	49 (52,7)	1465 (49,6)	
Dob [Medijan (25%-75%)]	71 (63–77)	74 (66–80)	76 (67–81)	67 (57–77)	72(64–78)	<0,001†
Mjesto stanovanja						
Grad	746 (34,6)	190 (31,5)	25 (26,3)	36 (38,7)	997 (33,8)	0,146
Selo	1411 (65,4)	413 (68,5)	70 (73,7)	57 (61,3)	1951 (66,2)	
Radno mjesto						
Na otvorenom	1552 (71,9)	458 (76)	71 (75)	61 (66)	2142 (72,6)	0,089
Na zatvorenom	608 (28,1)	145 (24)	24 (25)	32 (34)	809 (27,4)	
Zanimanje u otvorenom prostoru						
Poljoprivrednik	656 (42,3)	193 (7,9)	30 (42,2)	31 (50,8)	910 (42,5)	
Građevinar	647 (41,6)	2190 (89,1)	32 (45,1)	22 (36,1)	891 (41,6)	0,905
Komunalni djelatnik	189 (12,2)	62 (2,5)	7 (9,9)	6 (9,8)	264 (12,3)	
Ostalo	60 (3,9)	13 (0,5)	2 (2,8)	2 (3,3)	77 (3,6)	
Zanimanje u zatvorenom prostoru						
Zdravstvo i školstvo	41 (6,7)	6 (4,1)	0	4 (12,5)	51 (6,3)	
Tvornički radnik	145 (23,8)	38 (26,2)	10 (41,7)	9 (28,2)	202 (25,1)	
Uslužna djelatnost	98 (16,1)	23 (15,9)	4 (16,7)	7 (21,9)	132 (16,3)	
Trgovci	50 (8,2)	15 (10,4)	2 (8,3)	1 (3,1)	68 (8,4)	0,379
Administracija	144 (23,7)	25 (17,2)	3 (12,4)	8 (25,0)	180 (22,2)	
Ugostiteljstvo	66 (10,9)	18 (12,4)	1 (4,2)	1 (3,1)	86 (10,6)	
Ostalo	64 (10,5)	20 (13,8)	4 (16,7)	2 (6,2)	90 (11,1)	

*Fisherov egzaktni test; †Kruskal Wallisov test

Fisherovim egzaktnim testom dokazano je, s obzirom na lokalizaciju, na uhu i usni značajno više planocelularnih malignih neoplazmi ($p=0,039, p<0,001$),

na vratu, oku i na glavi malignog melanoma ($p=0,004, p<0,001, p=0,026$), a na nosu bazocelularnih neoplazmi ($p<0,001$) (tablica 4).

Tablica 4.

Ispitanici s obzirom na vrstu i lokalizaciju maligne neoplazme

	Vrsta maligne neoplazme [N(%)]				Ukupno	p*
	Bazocelularni karcinom	Planocelularni karcinom	Bazo i planocelularni	Maligni melanom		
Lokalizacija						
Uho	200 (9,7)	79 (13,3)	10 (9,3)	7 (8,0)	296 (10,1)	0,039
Vrat	137 (6,3)	38 (6,4)	10 (9,3)	14 (15,9)	199 (6,8)	0,004
Lice	598 (28,1)	176 (29,7)	33 (30,5)	32 (36,4)	839 (28,7)	0,236
Nos	533 (25,1)	81 (13,8)	20 (18,4)	9 (10,2)	643 (22,1)	<0,001
Oko	201 (9,4)	25 (4,2)	5 (4,6)	9 (10,2)	240 (8,2)	<0,001
Čelo	173 (8,1)	57 (9,5)	11 (10,2)	2 (2,3)	243 (8,3)	0,063
Usna	82 (3,8)	81 (13,8)	6 (5,6)	2 (2,3)	171 (5,9)	<0,001
Temporalno	134 (6,2)	33 (5,6)	6 (5,6)	3 (3,4)	176 (6,0)	0,627
Brada	25 (1,1)	7 (1,2)	2 (1,9)	4 (4,5)	38 (1,3)	0,057
Glava	49 (2,2)	15 (2,5)	5 (4,6)	6 (6,8)	75 (2,6)	0,026
Ukupno:	2132 (100)	592 (100)	108 (100)	88 (100)	2920 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Prikupljeni su podaci o boji kose kod 1717 ispitanika, te o boji očiju kod 616, no nije utvrđena statistički

značajna razlika u vrsti i učestalosti maligne neoplazme u odnosu na boju kose i očiju ispitanika (tablica 5).

Tablica 5.

Ispitanici prema vrsti maligne neoplazme, boji kose i očiju

	Vrsta maligne neoplazme [N(%)]				Ukupno	p*
	Bazocelularni karcinom	Planocelularni karcinom	Bazo i planocelularni	Maligni melanom		
Boja kose						
Crvena	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,1)	0,903
Plava	395 (31,1)	113 (32,8)	16 (28,1)	12 (25,0)	536 (31,2)	
Smeđa	789 (62,2)	207 (60,2)	37 (65,0)	30 (62,5)	1063 (61,9)	
Crna	83 (6,6)	24 (7,0)	4 (6,9)	6 (12,5)	117 (6,8)	
Ukupno:	1268 (100)	344 (100)	57 (100)	48 (100)	1717 (100)	
Boja očiju						
Plave	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,1)	0,379
Zelene	160 (31,8)	25 (22,5)	7 (35,0)	10 (37,1)	202 (30,6)	
Smeđe	304 (60,4)	76 (68,5)	11 (55,0)	12 (44,4)	403 (61,0)	
Crne	38 (7,6)	10 (9,0)	2 (10,0)	5 (18,5)	55 (8,3)	
Ukupno:	503 (100)	111 (100)	20 (100)	27 (100)	661 (100)	

*Fisherov egzaktni test

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Proveli smo prvo istraživanje učestalosti i karakteristika malignih neoplazmi glave i vrata na području Osječko-baranjske županije. U studiju su uključeno razdoblje od 2004. do 2012. godine, jer postoje računalno dokumentirani i vjerodostojni podaci za sve pacijente s kožnim neoplazmama čiji su biopsijski uzorci analizirani u Zavodu za patohistološku dijagnostiku Kliničke bolnice Osijek. Kako je već rečeno, svi ili gotovo svi bolesnici s područja Osječko-baranjske županije liječe se u Kliničkoj bolnici Osijek, što nam je dopustilo i procjenu učestalosti i procjenu trendova kretanja bolesti u promatranom razdoblju.

Prosječna godišnja incidencija za cijelo razdoblje praćenja bila je oko 104/100.000 u rasponu od oko 91/100.000, 2004. godine do oko 123/100.000 2012. godine s tendencijom stalnog porasta. To, nažalost, potvrđuju i apsolutne brojke oboljelih koje su za cijelo razdoblje prosječno 328 godišnje s time da je početnih godina istraživanja to bilo od 255 do 302 slučaja godišnje, a završnih godina istraživanja od 347 do 372. Tome je potrebno dodati da je prema popisu stanovnika županija s preko 330.000 stanovnika, 2001. godine, imala 2011. godine do jedva nešto preko 305.000 stanovnika (smanjenje broja stanovnika za preko 25.000) pa je samim time relativni udio oboljelih veći.

Utvrđili smo da muškarci, premda ih je prema popisu stanovnika i 2001. i 2011. godine bilo 48,2 %, imaju nešto češće, ali ne značajno, pojavljivanje ove

bolesti u odnosu na žene (50,4 % prema 49,6 %). Nadalje, utvrdili smo i da muškarci imaju značajno češću pojavu planocelularnih karcinoma u odnosu na žene (56,6 % prema 43,4 %, no da ne postoji razlika po spolu u oboljevanju od daleko najučestalijeg, bazocelularnog karcinoma, koji čini gotovo 3 od 4 svih slučajeva (73,2 %). Našli smo, također, da su oboljeli od malignog melanoma, čiji udio je 3,1 %, u prosjeku značajno mlađi s medijanom dobi od 69 godina (interkvartilnog raspona 60–75 godina), u odnosu na ukupnu prosječnu srednju dob oboljelih koja je bila 72 godine (interkvartilnog raspona 64–78 godina).

Ispitanici su bili većinom sa sela (1952 - 66,2%), bez značajne razlike tijekom istraživanih godina. Na otvorenom je radilo 2137 (72,4 %) ispitanika, a u zatvorenom prostoru 813 (27,6 %) ispitanika. Od zanimanja na otvorenom, najčešće su to poljoprivrednici (907 - 42,4 %) i građevinski radnici (889 - 41,6 %) a od zanimanja vezanih uz zatvoreni prostor su tvornički radnici (204 - 25,1%), uz značajne razlike raspodjela prema godinama. No, nismo utvrdili značajne razlike između vrste maligne neoplazme i mjesta stanovanja, radnog mjesta i zanimanja s obzirom na rad na otvorenom ili zatvorenom prostoru.

Lokalizacija maligne neoplazme je najčešće lice, kod 839 (28,7 %) i nos kod 643 (22,0 %). S obzirom na lokalizaciju, dokazano je na uhu i usni značajno više planocelularnih malignih neoplazmi, na vratu, oku i na glavi malignog melanoma, a na nosu bazocelularnih neoplazmi.

Podatke o boji kose i očiju nismo bilježili već smo ih naknadno prikupljali i uspjeli za 1717 doznati boju kose te za 616 boju očiju, no nismo utvrdili statistički značajne razlike u vrsti i učestalosti malignih parametara.

Promatrajući rezultate našeg istraživanja u širem kontekstu možemo reći da je dio očekivan i u okviru situacije u „sličnim zemljama“, da neke spoznaje drugih autora nismo uspjeli dokazati te da naše istraživanje i dobiveni podatci sadrže i neke specifičnosti sredine u kojoj je provedeno.

Ukupno uzevši, tumori kože najčešći su tumori kod ljudi i imaju ili su imali tendenciju porasta učestalosti u zadnjim desetljećima, što je sukladno našim rezultatima. To se je, uz ostalo, povezivalo s izloženosti UV zračenju, bilo direktnom izlaganju suncu profesionalnom aktivnosti ili u rekreativne svrhe te umjetnim izvorima putem solarija, fototerapije i sl. Upravo podizanje stupnja svjesnosti o opasnosti izlaganja UV zračenju smatra se najznačajnijim razlogom njihovog smanjenja u sredinama u kojima se provode zaštitne i preventivne mjere i aktivnosti (1-3,5,13-15). Jedna od osnovnih privrednih djelatnosti u Osječko-baranjskoj županiji je poljoprivreda, a unazad 15-20 godina sve donedavno, i građevinarstvo je imalo značajan udio među svim privrednim djelatnostima, kako u cijeloj zemlji, tako i osobito u ovoj županiji, obnovom razrušenih kuća, izgradnjom infrastrukture i cesta i sličnim pa i ne čudi velik udio oboljelih ljudi sa sela i građevinskih radnika koji obavljaju poslove na „otvorenom“

Također, sukladno drugim istraživanjima, potvrdili smo da su maligne bolesti neoplazme kože, osobito otkrivenih dijelova, bolesti starijih osoba i rezultat su dugotrajne višedesetljetne inkubacije te kumulativnog učinka izloženosti rizičnim faktorima, pri čemu se čini da značajnu ulogu ima direktna izloženost suncu (1-7,13-15). Ovisno o promatranim dobnim skupinama bilježe se određene razlike prema spolu, no općenito učestalost tumora raste s dobi i nema uvjerljive razlike između spolova uzimajući u obzir sve neoplazme.

I mi smo, kao i većina autora utvrdili da je najčešća maligna neoplazma kože bazocelularni karcinom s time da postoje razlike u ukupnoj učestalosti te prema spolu na način da neki autori navode češće obolijevanje žena, a drugi muškaraca, no u našem istraživanju to nije bio slučaj (3,15).

Naknadno prikupljanje podataka o boji kose i očiju nije, nažalost, donijelo očekivani doprinos, jer za razliku od sličnog istraživanja provedenog na području Splitsko-dalmatinske županije koje je dokazalo višestruko veći rizik nastanka malignih bolesti kože kod svjetlokosih i svjetlookih stanovnika, mi nismo utvrdili nikakve značajne razlike (4).

Specifičnost našeg istraživanja je utvrđeno značajnije češće pojavljivanje planocelularnih tumora u muškaraca u odnosu na žene za što nemamo neko racionalno objašnjenje uz tek spoznaju iz jednog istraživanja da su nemelanomskim tumorima kože „skloniji“ muškarci (16).

Interesantan je i utvrđeni podatak iz našeg istraživanja da su oboljeli od malignog melanoma u prosjeku mlađi od ostalih oboljelih. No, to ujedno i „otkriva“ slabosti rada. Nismo, kako je već rečeno, prikupljali podatke o boji kose i očiju, ali isto tako nedostaju podatci o obiteljskoj anamnezi (o drugim slučajevima bolesti u obitelji), kromosomskim aberacijama, podatci o izloženosti drugim mogućim rizičnim faktorima poput primjerice arsenu, policikličkim ugljikovodcima, praćenim i tretiranim madežima, prethodnim tumorima kože, transplantaciji organa, imunosupresivnoj terapiji, HPV infekciji itd. (16-19). Očito će tu spoznaju trebati istražiti u budućnosti sveobuhvatnijim istraživanjima.

Zaključujemo da u nedostatku pouzdanih i vjerodostojnih podataka o kožnim tumorima u Republici, osobito onima na otkrivenim dijelovima kože, ovo je istraživanje, koliko god ograničenih dometa, ipak dobra osnova za sljedeća istraživanja.

LITERATURA

1. <http://www.skincancer.org> Datum pristupa informaciji 18. kolovoza 2013.
2. American Cancer Society. Cancer Facts&Figures. Atlanta: ACS, 2014.
3. Strnad M, Lipozenčić J. Epidemiologija kožnih tumora u svijetu i kod nas. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
4. Marasović D. Pojava kožnih tumora u različitim zemljopisnim područjima. Doktorska disertacija. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, 1996.
5. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR i sur. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States. Arch Dermatol 2010; 146:283-7.
6. Stanton WR, Janda M, Baade PD, Anderson P. Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. Health Promot Int 2004; 19: 369-78.
7. Bartos V, Adamicova K, Kullova M, Pec M. Comparison of histological types of primary and subsequent relapsing basal cell carcinomas of the skin. Klin Oncol 2012; 25: 262-6.
8. Turić M, Kolarić K, Eljuga D. Klinička onkologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1996.
9. Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004.

10. Stanec S, Stanec Z i sur. *Melanom*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
11. Republika Hrvatska. Popis stanovništva 2001. Dostupno na URL adresi: <http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/Census2001/census.htm> Datum pristupa informaciji 17. srpnja 2014.
12. Republika Hrvatska. Popis stanovništva 2011. Dostupno na URL adresi: <http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/Census2011/censuslogo.htm> Datum pristupa informaciji 17. srpnja 2014.
13. Grant WB. An estimate of changes in mortality rates in the United States if mean serum 25-hydroxyvitamin D levels were raised to 45 ng/mL by solar ultraviolet-B irradiance. *Dermatoendocrinology* 2009; 1: 207-14.
14. Melville NA. Canadian study shows stabilization of non-melanoma skin cancer. Dostupno na adresi: <http://www.medscape.com/viewarticle/710069> Datum pristupa 13. srpnja 2014.
15. Van der Pols JC. Epidemiology of basal cell and squamous cell carcinoma of the skin. U: Dummer R, Pittelkow MR, Iwatsuki K, Green A, Elwan NM, eds. *Skin Cancer-A World-Wide Perspective*. Berlin; Springer, 2011. Doi:10.1007/978-3-642-05072-5_1.1
16. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989; 262: 2097-2100.
17. Freire-Maia N, Cavalli J. Albinism, skin carcinoma and chromosome aberrations. *Clin Genet* 1980; 17: 46-7.
18. Ulrich C, Schmock T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for non-melanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 622-7.
19. Gasparo FP. The role of PUVA in the treatment of psoriasis. Photobiology issues related to skin cancer incidence. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 337-48.

SUMMARY

CHARACTERISTICS AND INCIDENCE OF HEAD AND NECK SKIN MALIGNANT NEOPLASMS IN THE POPULATION OF THE OSIJEK-BARANYA COUNTY 2004-2012

Ž. ORKIĆ, D. PUNTARIĆ¹, E. PUNTARIĆ², I. PUNTARIĆ³, D. VIDOSAVLJEVIĆ⁴, V. GVOZDIĆ⁵ and D. MAYER⁶

Osijek University Hospital Center, ¹Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Department of Public Health, Osijek, ²Zagreb University, Faculty of Science, Biology Department, Environmental Sciences Direction, Zagreb, ³Zagreb County Institute for Emergency Medicine, Velika Gorica, ⁴Vukovar General Hospital, Vukovar, ⁵Josip Juraj Strossmayer University, Department of Chemistry, Osijek, and ⁶Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

The aim of this study was to investigate the incidence and characteristics of malignant neoplasms of the skin of the head and neck region in the Osijek-Baranya County during the 2004-2012 period according to gender, age, place of residence, place of work, occupation, type and location of the neoplasm, and phenotypic characteristics of patients. *Subjects*: The study included all subjects with the diagnosis confirmed by histopathology finding and residents of the Osijek-Baranya County. The study included a total of 2952 persons, 1487 (50.4%) male and 1465 (49.6%) female, yielding an approximate annual incidence of 104/100,000. Mean age was 72 years. Respondents were mostly from rural areas (n=1952, 66.2%). There were 2137 (72.4%) of respondents mostly working outdoors, mainly farmers (n=907, 42.4%) and construction workers (n=889, 41.6%). *Results*: According to the type of neoplasm, the basal cell type was most common with 2160 (73.2%) patients. Ninety-three (3.1%) patients had malignant melanoma. According to localization, face was the most common site of malignant neoplasms with 839 (28.7%) and nose with 643 (22.0%) patients. Squamous cell carcinoma was significantly more common in men (n=341, 56.6%) as compared with women (n=262, 43.4%; p=0.005). Subjects with malignant melanoma were significantly younger, with median age of 67 years. There were no significant differences according to the type of malignant neoplasms and place of residence, place of business, and occupation with regard to working outdoors or indoors. According to localization, significantly more squamous cell malignancies were found on the ears and lips (p=0.039 and p<0.001, respectively), malignant melanomas on the neck, head and eyes (p=0.004, p<0.001 and p=0.026, respectively), and basal cell neoplasms on the nose (p=0.002). There were no significant differences in the type and frequency of malignant neoplasms according to hair and eye color. *Conclusion*: It is obvious that the disease occurs after a decades-long incubation period and the cumulative effect of exposure to risk factors, with direct sun exposure, seems to have a significant role. Additional research is needed.

Key words: malignant neoplasms of the skin, head and neck, place of residence, occupation, phenotypic traits, Osijek-Baranya County