

Istraživanje povezanosti krvne grupe i bazocelularnoga i planocelularnoga karcinoma kože

Celić, Dijana

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:142204>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dijana Celić

**Istraživanje povezanosti krvne grupe i
bazocelularnoga i planocelularnoga
karcinoma kože**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dijana Celić

**Istraživanje povezanosti krvne grupe i
bazocelularnoga i planocelularnoga
karcinoma kože**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena u Poliklinici Medikol u Čakovcu.

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.

Malo je riječi kojima bih mogla zahvaliti mojoj mentorici prof. dr. sc. Jasni Lipozenčić, predsjednici Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, koja je dio svoje profesionalnosti utkala u ovaj rad. Hvala Vam na ukazanom povjerenju u ovom istraživanju i pisanju zajedničkih radova koji su nas doveli do cilja. Hvala Vam na prenesenom znanju i savjetima kojima ste me usmjeravali prilikom izrade ovog rada, na vremenu i strpljenju koje ste mi posvetili, a posebno na moralnoj podršci koja me dizala u vrijeme kad sam počela odustajati.

Hvala dragom kolegi i prijatelju dr. sc. Goranu Ferenčaku, spec. medicinske biokemije, voditelju Laboratorija za medicinsku biokemiju Poliklinike Medikol, na nesebičnoj moralnoj podršci i konstruktivnim savjetima koji su mi pomogli u pisanju rada.

Hvala kolegicama Jolandi Kanižaj Rajković, dr. med. i Tajani Borlinić, dr. med., koje su kroz svoje nesebično prijateljstvo ugradile dio sebe u ovaj rad.

Zahvaljujem se i članovima Povjerenstva za ocjenu i obranu ove disertacije koji su me usmjeravali svojim profesionalnim savjetima.

Hvala mojim Dubravicama te svim dragim ljudima koje nisam posebno spomenula, a koji su, svatko na svoj način, doprinijeli nastanku ove disertacije.

Hvala mojoj obitelji na razumijevanju i podršci naročito u promjenjivim fazama mog raspoloženja.

Ovaj rad posvećujem mom pokojnom ocu, mojoj zvijezdi koja mi svijetli put od studentskih dana do danas ...

Davne 1945. godine poznati genetičar E.B. Ford* je rekao:

*„Razumno je zaključiti iz onog što znamo o polimorfizmu,
da ljudi koji pripadaju različitim krvnim grupama nisu jednako održivi...
Dragocene spoznaje koje bi trebalo detaljno istražiti
vezane su uz distribuciju krvnih grupa u bolesnika
koji boluju od različitih bolesti.
Moguće je da bi u određenim stanjima, zaraznim ili drugim,
odstupili od njihovih normalnih frekvencija,
ukazujući da su osobe određene krvne grupe
prekomjerno osjetljive na određene bolesti.“*

*Ford EB: Polymorphism Biol Rev 1945;20:73-88.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

POPIS SLIKA

POPIS TABLICA

1 UVOD	1
1.1 Definicija i značaj nemelanomskih tumora kože	1
1.2 Epidemiologija	2
1.3 Etiologija	2
1.3.1 Tip kože prema Fitzpatricku.....	2
1.3.2 Ultraljubičasto zračenje.....	3
1.3.3 Genodermatoze.....	4
1.3.4 Sebacealni nevus	4
1.3.5 Ionizirajuće zračenje (rendgensko zračenje)	4
1.3.6 Kemijski karcinogeni	4
1.3.7 Pušenje	4
1.3.8 Kronična upala i iritacija	4
1.3.9 Humani papiloma virus	4
1.3.10 Imunosupresija	5
1.3.11 Preboljeli nemelanomski tumori kože.....	5
1.4 Bazocelularni karcinom.....	5
1.4.1 Patofiziologija	6
1.4.1.1 Signalni putevi.....	6
1.4.1.2 Ultraljubičasto zračenje i imunološki mehanizam	6
1.4.1.3 Proteini za popravak oštećenja DNK	6
1.4.2 Klinička slika.....	7
1.4.2.1 Basalioma nodulare	7
1.4.2.2 Basalioma superficiale	7
1.4.2.3 Basalioma exulcerans	8
1.4.2.4 Basalioma sclerodermiforme.....	8
1.4.2.5 Basalioma cysticum.....	8
1.4.2.6 Fibroepithelioma (Pinkus tumor)	8
1.4.2.7 Basalioma metatypicum	9
1.4.2.8 Basalioma metastaticum.....	9

1.4.3	Dijagnoza	9
1.4.4	Liječenje	9
1.4.4.1	Kirurško liječenje	9
1.4.4.2	Krioterapija.....	9
1.4.4.3	Radioterapija	10
1.4.4.4	5-fluorouracil.....	10
1.4.4.5	Imiquimod	10
1.4.4.6	Fotodinamička terapija	10
1.4.4.7	Sistemske retinoidi.....	10
1.4.4.8	„Hedgehog Pathway“ inhibitori	11
1.4.5	Prognoza.....	11
1.5	Planocelularni karcinom.....	11
1.5.1	Patofiziologija	12
1.5.2	Klinička slika.....	12
1.5.3	Dijagnoza	13
1.5.4	Liječenje	13
1.5.4.1	Kirurško liječenje	13
1.5.4.2	Radioterapija	13
1.5.4.3	Sistemska kemoterapija.....	13
1.5.5	Prognoza.....	13
1.6	ABO krvne grupe	14
1.6.1	Povijest otkrića krvnih grupa	14
1.6.2	Rasprostranjenost krvnih grupa u svijetu	14
1.6.3	Nasljeđivanje krvnih grupa	17
1.6.4	ABO protutijela	18
1.6.5	Terminologija krvnih grupa.....	18
1.6.6	Biosinteza A, B, H antigena	19
1.6.7	Sekrecija A, B, H antigena	20
1.6.8	Distribucija A, B, H antigena u tijelu čovjeka.....	21
1.6.9	Povezanost ABO krvnih grupa s bolestima.....	22
1.6.9.1	Povezanost ABO krvnih grupa sa zloćudnim bolestima	23
2	HIPOTEZA	26
3	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	27
4	ISPITANICI I METODE.....	28
4.1	Ispitanici	28

4.2 Metode.....	29
4.2.1. Klinički pregled.....	29
4.2.2 Biopsija i ekscizija tumora	29
4.2.3 Patohistološka analiza	29
4.2.4 Upitnik.....	30
4.2.5 Veličina uzorka	31
4.2.6 Statističke metode.....	32
4.2.7 Etička načela	32
5 REZULTATI.....	33
5.1 Usporedba skupina ispitanika prema dobi	33
5.2 Distribucija i usporedba razlika (jedinica promatranja osoba).....	39
5.3 Distribucija i usporedba razlika (jedinica promatranja tumor)	45
5.4 Logistička regresija - bazocelularni karcinom	49
5.5 Logistička regresija - planocelularni karcinom	53
5.6 Logistička regresija - NMSCs	58
5.7 Logistički model - NMSCs	61
6 RASPRAVA.....	62
6.1 Lokalizacija tumora.....	63
6.2 Dob i spol	63
6.3 Ultraljubičasto zračenje.....	65
6.3.1 Profesionalna izloženost UV zračenju	65
6.3.2 Izloženost UV zračenju u slobodno vrijeme	66
6.3.3 Opekline od sunca prije i nakon dvadesete godine života	67
6.4 Tip kože prema Fitzpatricku.....	68
6.5 Solarni lentigo, Aktinička keratoza, Aktinička elastoza.....	68
6.6 Nemelanomski tumori kože i obiteljska povezanost.....	69
6.7 Pušenje	70
6.8 Krvne grupe ABO sustava.....	71
8 SAŽETAK.....	77
9 SUMMARY	79
10 LITERATURA	81
11 BIOGRAFIJA.....	94

POPIS KRATICA

AOR	standardizirani omjer šansi, <i>engl.</i> adjusted odds ratio
C	citozin
CA 19-9	antigen krvnih grupa iz Lewis sustava, Lewis b
CEA	karcinoembrionalni antigen
CI	interval pouzdanosti, <i>engl.</i> confidence interval
COX	ciklooksigenaza
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
FP	Fitzpatrick
FUT1	H gen
FUT2	Se gen, gen sekrecije
FUT3	Lewis gen
Hh	<i>engl.</i> Hedgehog
HPV	Humani papiloma virus
Ig	imunoglobulin
LOH	gubitak heterozigotnosti, <i>engl.</i> loss of heterozigosity
M	muškarci
Max	maksimum
Med	medijan
Min	minimum
MMR	protein za popravak oštećenja DNK, <i>engl.</i> mismatch repair protein
N	broj ispitanika
NMSCs	nemelanomski tumori kože, <i>engl.</i> nonmelanoma skin cancers
<i>non</i> O krvna grupa	zajedno krvna grupa A, B i AB
OR	omjer šansi, <i>engl.</i> odds ratio
P53	tumor supresor protein, protein čuvar genoma
PDT	fotodinamska terapija, <i>engl.</i> photodynamic therapy
PTCH	<i>engl.</i> Patched gen
PUVA	psoralen + UVA
R	aritmetička sredina
Rh	Rhesus faktor
SAD	Sjedinjene Američke Države
SD	standardna devijacija

Smo	<i>engl.</i> Smoothened
T	timin
TNF α	<i>engl.</i> tumor necrosis factor alpha
TP53	tumor supresor gen
UV zračenje	ultraljubičasto zračenje, <i>engl.</i> ultraviolet
UVA	ultraljubičaste A zrake, <i>engl.</i> ultraviolet A
UVB	ultraljubičaste B zrake, <i>engl.</i> ultraviolet B
Ž	žene
25%	donji kvartil
75%	gornji kvartil

POPIS SLIKA

Slika 1. Nodularni bazocelularni karcinom.....	7
Slika 2. Superficialni bazocelularni karcinom	7
Slika 3. Gigantski egzulcerirajući bazocelularni karcinom.....	8
Slika 4. Planocelularni karcinom	12
Slika 5. Rasprostranjenost krvnih grupa u svijetu.....	15
Slika 6. Rasprostranjenost krvnih grupa u pojedinim populacijama.....	16
Slika 7. Rasprostranjenost krvnih grupa u Hrvatskoj.....	17
Slika 8. Nasljeđivanje krvnih grupa	17
Slika 9. H antigen	19
Slika 10. A, B, H antigeni.....	20
Slika 11. Genetska kontrola ABH antigena u ljudskim tkivima po Oriolu	22
Slika 12. Distribucija dobi svih ispitanika	34
Slika 13. Distribucija slučajeva prema dobi.....	34
Slika 14. Distribucija kontrolne skupine prema dobi	35
Slika 15. Distribucija bolesnika s bazocelularnim karcinomom prema dobi.....	35
Slika 16. Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom prema dobi.....	36
Slika 17. Distribucija bolesnika s bazocelularnim i planocelularnim karcinomom prema dobi.....	36
Slika 18. Usporedba dobi prema spolu za slučajeve i kontrole.....	37
Slika 19. Usporedba dobi prema spolu oboljelih od bazocelularnog karcinoma i kontrola.....	37
Slika 20. Usporedba dobi prema spolu oboljelih od planocelularnog karcinoma i kontrola	38
Slika 21. Usporedba dobi prema spolu oboljelih od bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i kontrola.....	38

POPIS TABLICA

Tablica 1. Tipovi kože prema Fitzpatricku	3
Tablica 2. Distribucija dobi svih ispitanika	33
Tablica 3. Distribucija i usporedba oboljelih od bazocelularnog karcinoma i kontrolne skupine	40
Tablica 4. Distribucija i usporedba oboljelih od planocelularnog karcinoma i kontrolne skupine	42
Tablica 5. Distribucija i usporedba oboljelih od bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i kontrolne skupine	44
Tablica 6. Distribucija i usporedba bazocelularnog karcinoma i kontrolne skupine	46
Tablica 7. Distribucija i usporedba planocelularnog karcinoma i kontrolne skupine	48
Tablica 8. Rezultati univarijantne logističke regresije za ishod bazocelularni karcinom	50
Tablica 9. Rezultati multiple logističke regresije za ishod bazocelularni karcinom	52
Tablica 10. Rezultati univarijantne logističke regresije za ishod planocelularni karcinom	54
Tablica 11. Rezultati multiple logističke regresije za ishod planocelularni karcinom	56
Tablica 12. OR standardiziran za dob i za ostale istraživane čimbenike rizika s pripadajućim 95% intervalima pouzdanosti za NMSCs prema krvnoj grupi	57
Tablica 13. Rezultati univarijantne logističke regresije za ishod NMSCs	59
Tablica 14. Rezultati multiple logističke regresije za ishod NMSCs	60
Tablica 15. Logistički model za NMSCs	61

1 UVOD

1.1 Definicija i značaj nemelanomskih tumora kože

Nemelanomski tumori kože (NMSCs) je termin koji se najčešće primjenjuje za bazocelularni i planocelularni karcinom kože (1). To su najčešći zloćudni tumori u osoba bijele rase, u kojih je bazocelularni karcinom zastupljen s učestalošću od 80%, a planocelularni karcinom s učestalošću od 20% (2,3).

Unatoč rastućoj svijesti o štetnosti ultraljubičastog zračenja (UV), kao najznačajnijeg rizičnog čimbenika u patogenezi ovih tumora, incidencija NMSCs je u porastu u velikom broju zemalja, čime postaje sve značajniji javnozdravstveni problem (4-6). Pretpostavlja se da je razlog tome utjecaj više čimbenika, kao što su oštećenja ozonskog sloja koji gubi zaštitnu ulogu filtera za UV zrake, produljenje životne dobi stanovništva, ranije otkrivanje tumora zbog popularizacije važnosti zaštite od sunca, sunčanje u solarijima, promjena stila odijevanja te porast broja transplantacija organa, što zbog dugotrajne imunosupresivne terapije, ima za posljedicu pojavu zloćudnih tumora, od kojih je planocelularni karcinom najčešći u toj skupini bolesnika (4-9).

NMSCs mogu značajno utjecati na kvalitetu života zbog lokalizacije i veličine tumora, što može rezultirati mutilacijama, naročito na koži glave i vrata gdje se ti tumori najčešće pojavljuju (10-13). Točan broj ljudi u svijetu koji obole ili umru od NMSCs nije pouzdan, jer prijava tih tumora u registre za rak nije potpuna. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, dva do tri milijuna novih slučajeva NMSCs pojavljuje se svake godine na globalnoj razini (14).

Liječenje zahijeva velike troškove kako za pojedinca, tako i za obitelj i društvo. Procjenjuje se da se u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) godišnje utroši oko 8,1 milijarda dolara za liječenje zloćudnih tumora kože, od čega 3,3 milijarde dolara za liječenje melanoma, a 4,8 milijardi dolara za liječenje NMSCs (15-16).

Stoga je važnost edukacije i otkrivanja rizičnih čimbenika koji mogu biti povezani s pojavom ovih tumora, temelj prevencije i smanjenja broja oboljelih u budućnosti.

1.2 Epidemiologija

NMSCs se neredovito i nepotpuno prijavljuju u državne registre za rak. Stoga podaci o njihovoj incidenciji i mortalitetu nisu uvijek potpuni (17). Lomas i suradnici sistematizirali su podatke o incidenciji NMSCs iz sedamdesetpet objavljenih radova, od kojih je većina bila fokusirana na bijelu populaciju u Europi, SAD-u i Australiji (18). Incidencija NMSCs varira u svijetu, najveća je u Australiji (1000/100 000 osoba godišnje za bazocelularni karcinom), a najniža u Africi (<1/100 000 osoba godišnje za bazocelularni karcinom) (18). Američko društvo za rak procjenjuje da se oko 5,4 milijuna bazocelularnog i planocelularnog karcinoma dijagnosticira svake godine u oko 3,3 milijuna Amerikanaca, od čega je zastupljenost bazocelularnog karcinoma 80%. Iako broj oboljelih raste godinama, smrtnost je niska i iznosi oko 2000 slučajeva godišnje (19).

Podaci o incidenciji NMSCs u Hrvatskoj ne objavljuju se u godišnjim biltenima Registra za rak, jer se smatra da prijava ovih tumora nije sveobuhvatna. Na inicijativu Odbora za dermatologiju i venerologiju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske i Klinike za dermatologiju i venerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, prvi podaci o incidenciji bazocelularnog karcinoma publicirani su 2009. godine, za razdoblje 2003. - 2005. godine, te planocelularnog karcinoma 2011. godine, za razdoblje 2003. - 2005. godine (20-22). Gruba stopa incidencije bazocelularnog karcinoma bila je 54,9/100 000 za muškarce i 53,9/100 000 za žene, dok su dobno standardizirane stope (na standardno svjetsko stanovništvo) iznosile 33,6/100 000 za muškarce i 24,5/100 000 za žene (20-22). Gruba stopa incidencije planocelularnog karcinoma bila je 14,6/100 000 za muškarce i 13,4/100 000 za žene, dok su dobno standardizirane stope (na standardno svjetsko stanovništvo) bile 8,9/100 000 za muškarce i 5,2/100 000 za žene (20-22).

Muškarci obolijevaju češće nego žene, što je vjerojatno posljedica duljeg izlaganja UV zračenju tijekom života, bilo zbog profesionalne ili rekreativne izloženosti, dok je u Hrvatskoj omjer oboljelih muškaraca i žena bio podjednak (10-13,20-22).

1.3 Etiologija

1.3.1 Tip kože prema Fitzpatricku

Osjetljivost kože na UV zračenje kategorizirana je prema Fitzpatricku (FP) u šest tipova, od vrlo svijetle kože, FP I do vrlo tamne kože, FP VI (Tablica 1) (23). Najčešće obolijevaju osobe tipa kože I i II, no NMSCs nisu rijetki niti u osoba tipa kože III (10-13).

Tablica 1. Tipovi kože prema Fitzpatricku

Tip I	uvijek se pojave opekline, a nikad pigmentacije
Tip II	obično se pojave opekline, a pigmentacija samo ponekad
Tip III	opekline se pojavljuju samo ponekad, a pigmentacije uvijek
Tip IV	opekline su vrlo rijetke, a pigmentacije osobito izražene
Tip V	izrazito tamnopute osobe
Tip VI	osobe crne kože

1.3.2 Ultraljubičasto zračenje

Već je dugi niz godina poznato da je izloženost UV zračenju glavni čimbenik u etiologiji NMSCs. Sunce je glavni izvor UV zračenja na Zemlji. UVB zrake valne duljine 280-320 nm, direktno oštećuju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) stanice, jer induciraju spajanje pirimidinskih baza i nastanak ciklobutanskih pirimidin dimera, koji prilikom replikacije ili reparacije DNK uzrokuju pogrešne translacijske sinteze (mutacija citozina u timin, C>T) ili tranzicijske mutacije (CC>TT, „finger print“ mutacija) (24-26).

Pigmentaciju kože i fotostarenje uzrokuju UVA zrake valne duljine 320-400 nm, koje za razliku od UVB zraka, prodiru dublje u kožu. UVA zrake izazivaju trajnu genomsku nestabilnost u keratinocitima preko mehanizama oksidativnog stresa, kojima nastaju reaktivni oblici kisika koji izazivaju oštećenja i lomove DNK te mutacije (27,28). Osim ovih učinaka, UVA potiče i aktivnost enzima ciklooksigenaze 2 (COX-2) (29,30). Izloženost UV zračenju podrazumijeva i izloženost umjetnim izvorima UV svjetla, što u konačnici povećava kumulativnu dozu UV zračenja.

Sunčanje u solarijima te fototerapija, kako psoralenom i UVA zrakama (PUVA terapija), tako i UVB zrakama, koja se primjenjuje u liječenju određenih bolesti kože, povećavaju rizik za pojavu NMSCs (31-34). Za razliku od bazocelularnog karcinoma čiji nastanak se češće povezuje s intermitentnim izlaganjem UV zračenju, kao i izloženosti tijekom djetinjstva, planocelularni karcinom se više povezuje s kroničnom izloženosti (35,36).

UVB i UVA zračenje inducira mutacije u TP53 tumor supresor genu, koji se nalazi na 17. kromosomu, u više od 50% svih bazocelularnih i planocelularnih karcinoma kože (37). TP53 kodira sintezu proteina p53 koji obavlja brojne antiproliferativne funkcije kroz kontrolu transkripcije različitih gena (37,38). Kako ima važnu ulogu u regulaciji staničnog ciklusa i očuvanju stabilnosti genoma sprječavanjem mutacija, često se naziva i čuvarom genoma (37,38). Gubitak funkcije p53 dovodi do izostanka uvođenja stanice u apoptozu, s posljedičnim preživljavanjem i nekontroliranim umnožavanjem stanica (37,38).

Koža može popraviti površinsko oštećenje, ali ostaje kumulativno oštećenje. Svakim novim uzastopnim izlaganjem UV zračenju dolazi do progresije oštećenja (38,39).

1.3.3 Genodermatoze

Genodermatoze su nasljedne bolesti kože koje se međusobno razlikuju prema kliničkoj slici i načinu nasljeđivanja. Gorlin Goltz sindrom, Bazex sindrom, Rombo sindrom, *Xeroderma pigmentosum*, *Epidermodysplasia verruciformis*, *Dyskeratosis congenita*, *Porokeratosis Mibelli* i albinizam povećavaju rizik za pojavu NMSCs (10-13).

1.3.4 Sebacealni nevus

Manifestira se u obliku roskastog, žutog ili narančastog plaka najčešće smještenog u vlasištu, iz kojeg ne raste kosa. Delecija PTCH gena je identificirana u sebacealnom nevasu te je odgovorna za pojavu bazocelularnog karcinoma, kao najčešćeg zloćudnog tumora u sebacealnom nevasu (40).

U nevasu može nastati i planocelularni karcinom (41).

1.3.5 Ionizirajuće zračenje (rendgensko zračenje)

Incidencija NMSCs povezana je i proporcionalna ukupnoj dozi primljenog ionizirajućeg zračenja. Razdoblje latencije prosječno iznosi nekoliko desetljeća, ali može iznositi i nekoliko godina ili čak nekoliko mjeseci (10-13,42).

1.3.6 Kemijski karcinogeni

Izloženost arsenu, katranima, čađi, smoli, insekticidima i herbicidima povećava rizik za pojavu NMSCs (10-13).

1.3.7 Pušenje

U literaturi su dostupni različiti podaci o povezanosti pušenja i NMSCs. Prema jednim autorima pušenje je rizik za NMSCs (43), dok prema drugim autorima nije potvrđena povezanost (44,45).

1.3.8 Kronična upala i iritacija

Stanja koja povećavaju rizik za NMSCs su Marjolin ulkus, *Hidradenitis suppurativa*, *Epidermolysis bullosa dystrophica*, *Lupus erythematosus chronicus discoides*, *Dermatomycolysis chronica profunda*, *Ulcus cruris*, *Lichen sclerosus et atrophicus*, *Lupus vulgaris* i *Necrobiosis lipoidica* (46-47).

1.3.9 Humani papiloma virus

Humani papiloma virus (HPV) tip 16, 18, 31, 33 i 35 uzrokuje većinu intraepitelijalnih lezija koje mogu progredirati u planocelularni karcinom u području spolnog sustava i čmara te sluznicama.

HPV infekcija sama po sebi ne uzrokuje zloćudnu preobrazbu, ali uz kofaktore, kao što su UV zračenje i imunosupresija povećava rizik za pojavu NMSCs (48-51).

1.3.10 Imunosupresija

Imunosupresija povećava rizik za pojavu NMSCs. Osobe pozitivne na virus humane imunodeficijencije imaju tri do pet puta veći rizik u odnosu na opću populaciju (52). U transplantiranih bolesnika na dugotrajnoj imunosupresivnoj terapiji, incidencija NMSCs je deset puta veća u odnosu na opću populaciju. U toj skupini bolesnika 90% svih zloćudnih tumora čine NMSCs, među kojima je incidencija planocelularnog karcinoma veća u odnosu na bazocelularni karcinom. Tumori su agresivnijeg ponašanja, češće recidiviraju i metastaziraju. Ipak, smatra se da je primarni rizični faktor u transplantiranih bolesnika kumulativna izloženost UV zračenju, naročito u tipu kože I i II prema FP. Rizik se povećava s brojem godina nakon transplantacije i zbog kumulativnog učinka imunosupresivne terapije (53-57).

1.3.11 Preboljeli nemelanomski tumori kože

Osobe koje su jednom imale bazocelularni i/ili planocelularni karcinom, imaju veći rizik za pojavu novog tumora. Rizik je 35% u prve tri godine te 50% u prvih pet godina od dijagnoze prvog bazocelularnog i/ili planocelularnog karcinoma (58).

1.4 Bazocelularni karcinom

Bazocelularni karcinom (Bazaliom) nastaje iz pluripotentnih stanica bazalnog sloja epidermisa te iz vanjske ovojnice korijena dlake (8). Histološki se razlikuje više tipova bazalioma, no tipična je proliferacija stanica čije su jezgre slične stanicama bazalnog sloja epidermisa. Na rubu tumorskih proliferacija nalaze se cilindrične, palisadno poredane stanice (8). Veličina varira od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru. U 70% slučajeva nastaje na koži glave, u 25% slučajeva na trupu te u 5% slučajeva na ostalim lokalizacijama (8,10).

Incidencija bazocelularnog karcinoma raste s dobi. Osim u određenim genodermatozama, tumor rijetko nastaje u osoba mlađih od 40 godina. U prosjeku, 5-15% slučajeva bazocelularnog karcinoma nastaje u dobi 20-40 godina života. Najveća incidencija registrirana je u dobi 50-80 godina, u prosjeku oko 55. godine života, no smatra se da je oštećenje kože UV zračenjem nastalo znatno ranije, uz vrijeme latencije 20-30 godina (58,59).

1.4.1 Patofiziologija

1.4.1.1 Signalni putevi

„Hedgehog-Patched“ signalni put poznat i pod drugim nazivima, kao što su Hh/Ptc/Smo, Hh-Gli, „Hedgehog-Gli“, evolucijski je visoko očuvan put prijenosa signala od stanične membrane do jezgre. Otkriven je u vinskoj mušici (*Drosophila melanogaster*), u koje je mutacija u genu za protein „Hedgehog“ (*engl. jež*), dovela do nastanka ličinke koja zbog bodljikavih izraslina nalikuje ježu (60,61). Ovaj put utječe na diferencijaciju različitih tkiva tijekom embrionalnog razvoja te regulira stanični rast i diferencijaciju. Gubitak inhibicije ovog puta povezan je s nastankom tumora.

Mutacije u genu *Ptch* uzrok su Gorlin Goltzovog sindroma kojeg karakteriziraju brojni bazocelularni karcinomi, meduloblastomi, rabdomiosarkomi, fibromi srca i jajnika, meningeomi, ciste čeljusti, abnormalnosti kostura, strabizam, te moguća prirođena sljepoća (62).

Razvoj sporadičnih bazocelularnih karcinoma koji nisu vezani uz Gorlin Goltzov sindrom, posljedica je poremećaja ovog signalnog puta. Polimorfizmi u genu *Ptch* mogu djelovati i na način da povećavaju sklonost organizma za razvoj određenog tipa tumora u određenim uvjetima (60,61).

1.4.1.2 Ultraljubičasto zračenje i imunološki mehanizam

Imunološki mehanizam kojim UV zračenje može uzrokovati bazocelularni karcinom uključuje kočenje imunološkog odgovora u koži i imunološko nereagiranje na tumor. Ovaj lokalni učinak posljedica je smanjenja broja Langerhansovih stanica, dendritičkih epidermalnih T stanica i Thy1+ stanica. Osim toga, sistemska proliferacija supresorskih T stanica i otpuštanje „tumor necrosis factor alpha“ (TNF α), interleukina 1, prostaglandina i interleukina 10 imaju ulogu u razvoju bazocelularnog karcinoma (63,64).

1.4.1.3 Proteini za popravak oštećenja DNK

Proteini koji predstavljaju sistem za prepoznavanje i popravak oštećenja koji nastaju tijekom replikacije i rekombinacije DNK, poznatiji su pod nazivom koji potječe iz engleskog jezika „DNA mismatch repair proteins“ (MMR). Izostanak njihove funkcije rezultira preživljavanjem mutiranih stanica i njihovim nekontroliranim rastom (30,63-66).

1.4.2 Klinička slika

1.4.2.1 Basalioma nodulare

Najčešći je oblik, koji raste kao čvorić ili čvor na čijoj se površini nalaze krvne žile (Slika 1). Može biti i pigmentiran. Diferencijalno dijagnostički potrebno ga je razlikovati od nevusa, melanoma, dermatofibroma i planocelularnog karcinoma (10,12).



Slika 1. Nodularni bazocelularni karcinom

Izvor: vlastita zbirka.

1.4.2.2 Basalioma superficiale

(*Basalioma pagetoides*, *Basalioma eczematoides*, *Basalioma superficiale multentricum*)

Manifestira se u obliku višestrukih ružičastih ili crvenkastih promjena, sa često vidljivim naglašenim rubom i krvnim žilama (Slika 2). Najčešća lokalizacija je na koži trupa. Diferencijalna dijagnoza uključuje ekcematoidni numularni dermatitis, psorijazu, dermatomikozu, aktiničku keratozu, Bowenovu bolest i Pagetovu bolest (10,12).



Slika 2. Superficialni bazocelularni karcinom

Izvor: vlastita zbirka.

1.4.2.3 Basalioma exulcerans

(*Ulcus rodens*)

Raste kao ulkus djelomično ili potpuno prekriven sukrvavom krastom. Može biti vidljiv i perlasti rub. Ovakvi tumori mogu biti i gigantski (Slika 3). Diferencijalna dijagnoza je široka i obuhvaća venski ulkus, arterijski ulkus, kronične piodermije, piodermu gangrenozum (10,12).



Slika 3. Gigantski egzulcerirajući bazocelularni karcinom

Izvor: vlastita zbirka.

1.4.2.4 Basalioma sclerodermiforme

Naziva se i *Basalioma morpheiforme*. Nalikuje ožiljku, agresivnijeg je ponašanja zbog izrazite sklonosti širenju u okolna tkiva. Najčešće je lokaliziran u području lica. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća lokaliziranu sklerodermiju ili ožiljak druge etiologije (10,12).

1.4.2.5 Basalioma cysticum

Manifestira se u obliku mekane, prozirne papule prožete krvnim žilama. Najčešće zahvaća vjeđe i gornji dio obraza. Diferencijalno dijagnostički treba ga razlikovati od nevusa, sebacealne ciste i dermatofibroma (10,12).

1.4.2.6 Fibroepithelioma (Pinkus tumor)

Nalik je papuli ili plaku boje kože ili svijetloružičaste boje, koji ne ulcerira. Najčešće je lokaliziran na koži trupa. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća dermatofibrom, nevus, amelanotični melanom, hemangiom i keratoakantom (10,12).

1.4.2.7 Basalioma metatypicum

Tumor ima histološka obilježja bazocelularnog i planocelularnog karcinoma. Najčešće nastaje na koži nosa i leđa. Karakterizira ga agresivnija narav te destruktivan rast (10,12).

1.4.2.8 Basalioma metastaticum

Bazocelularni karcinom vrlo rijetko metastazira. Učestalost metastaza je oko 0,028-0,55% svih bazalioma. Metastaze se obično pojavljuju kod velikih, ulceriranih, zanemarenih tumora te tumora koji recidiviraju nakon kirurškog liječenja ili radioterapije. Najčešće metastaziraju zanemareni tumori na licu i uškama. Metastaze nastaju u regionalne limfne čvorove, kosti, pluća i jetru (67,68).

1.4.3 Dijagnoza

Kliničkim pregledom se u većini slučajeva može postaviti točna dijagnoza te uputiti bolesnika na kirurško liječenje uz patohistološku potvrdu dijagnoze. U klinički nejasnih sumnjivih promjena, u slučajevima kada je zbog lokalizacije i veličine tumora potreban opsežan plastičnorekonstruktivni zahvat, kao i prije nekirurških metoda liječenja, potrebno je učiniti biopsiju i patohistološku analizu.

1.4.4 Liječenje

1.4.4.1 Kirurško liječenje

Kirurško liječenje prvi je izbor kojim se postiže izlječenje u 98% slučajeva. Preporuka za širinu rubova kod lokalizacije tumora na licu je 3 mm za tumore do 10 mm u promjeru, 5 mm za tumore 10-20 mm u promjeru, te 5 mm za tumore na ostalim dijelovima tijela (69-70).

Kod tumora manjih od 2 cm, lokaliziranih na trupu i udovima, preporuka za širinu rubova je 4 mm, te 4-6 mm u slučaju reekscizije nakon patohistološki pozitivnog nalaza tumorskih stanica na rubovima preparata. Za tumore veće od 2 cm preporuka za širinu rubova je 10 mm (71).

1.4.4.2 Krioterapija

Metoda je liječenja koja kontroliranom primjenom tekućeg dušika izaziva nekrozu tumorskog tkiva. Ovom metodom mogu se liječiti superficijalni bazocelularni karcinomi. Učestalost recidiva tijekom petogodišnjeg razdoblja je 4-17% (10,12,69,71).

1.4.4.3 Radioterapija

Pogodna je za liječenje starijih bolesnika kod kojih je kontraindicirano kirurško liječenje, kod teško operabilnih tumora te kod bolesnika koji odbijaju kirurško liječenje. Kontraindikacije za radioterapiju su genetske bolesti s predispozicijom za nastanak karcinoma kože (Gorlin Goltzov sindrom, *Xeroderma pigmentosum*), sistemske bolesti vezivnog tkiva, recidivirajući bazaliomi nakon radioterapije te morfeiformni bazaliomi. Učestalost recidiva nakon radioterapije bazalioma je oko 7,5% za primarne bazaliome, te oko 9,5% za recidivirajuće bazaliome (10,12,70,71).

1.4.4.4 5-fluorouracil

Lokalni citostatik koji koči sintezu DNK i time sprječava staničnu proliferaciju te dovodi do nekroze. Indiciran je prvenstveno za liječenje površinskih bazalioma (10,12,71).

1.4.4.5 Imiquimod

Lokalni imunomodulator koji se primjenjuje u liječenju površinskih bazalioma veličine do 2 cm, lokaliziranih na trupu, vratu ili udovima. Imiquimod djeluje preko receptora stanične površine, tzv. „Toll-like“ receptora koji su izraženi na Langerhansovim stanicama i monocitima, potiče T-stanični imunološki odgovor te sintezu i izlučivanje citokina, kao što su interferon- α i TNF α . Uspješnost liječenja je 80-90% kod površinskih bazalioma. Recidivi su oko 20% nakon dvije godine od završetka liječenja (10,12,71).

1.4.4.6 Fotodinamička terapija

(engl. „Photodynamic therapy“ - PDT)

Oblik fototerapije koji uključuje fotokemijske reakcije nastale međudjelovanjem fotosenzibilizirajuće tvari, vidljivog svjetla i kisika. Terapija se provodi u dvije faze. Prva faza uključuje lokalnu ili sistemsku primjenu fotosenzibilizatora koji se nakuplja u ciljnim stanicama. Druga faza uključuje aktivaciju fotosenzibilizatora vidljivim svjetlom određene valne duljine, uz prisutnost kisika te uništenje ciljnih stanica. Primjenjuje se u liječenju superficijalnih bazocelularnih karcinoma. Pigmentirani i morfeiformni bazaliomi obično su rezistentni na PDT. Recidivi nastaju u 11-12% bolesnika nakon 35-45 mjeseci od završetka liječenja (71-73).

1.4.4.7 Sistemske retinoidi

Primjenjuju se u prevenciji NMSCs u visokorizičnih bolesnika, kao što su bolesnici s Gorlin Goltzovim sindromom i *Xerodermom pigmentosum* (74,75).

1.4.4.8 „Hedgehog Pathway“ inhibitori

Sonidegib i Vismodegib su danas odobreni „Hedgehog Pathway“ inhibitori. Primjenjuju se u liječenju bazocelularnog karcinoma u bolesnika kod kojih postoji kontraindikacija za kirurško liječenje i radioterapiju, u slučajevima recidivirajućeg bazocelularnog karcinoma koji je prethodno liječen operativno ili radioterapijom, te u metastatskog bazocelularnog karcinoma (76,77).

1.4.5 Prognoza

Bazocelularni karcinom raste godinama i lokalno je invazivan. Zanemareni slučajevi mogu dovesti do opsežnih mutilacija u području glave, invazije orbite i perineuralne i perivaskularne progresije bolesti. Prognoza liječenih pacijenata je odlična, sa 100% stopom preživljenja u slučajevima u kojima tumor nije metastazirao. Učestalost metastaza je oko 0,028-0,55% svih bazocelularnih karcinoma, najčešće iz velikih ulceriranih tumora. Tumor može metastazirati u regionalne limfne čvorove, pluća i kosti. U skupini visokorizičnih bazocelularnih karcinoma koji su agresivnijeg ponašanja su nepotpuno uklonjeni tumori, tumori koji recidiviraju nakon radioterapije, gigantski ulcerirajući tumori, morfeiformni oblici tumora, bazocelularni karcinom u imunosuprimiranih bolesnika te tumori s perineuralnom i perivaskularnom invazijom (78). Bolesnici koji su jednom imali bazocelularni karcinom imaju 35% veću šansu za razvoj novog bazocelularnog karcinoma unutar tri godine, te 50% veću šansu unutar pet godina od postavljanja dijagnoze prvog bazocelularnog karcinoma. Stoga su potrebne periodične doživotne kontrole dermatološkog statusa (78-79).

1.5 Planocelularni karcinom

Planocelularni karcinom nastaje iz epidermalnih keratinocita, kao karcinom *in situ* ili invazivni karcinom. Nastaje u epidermisu, adneksima kože te na sluznicama koje imaju sposobnost orožnjavanja. U 70% slučajeva je lokaliziran na koži glave i vrata. Tumor najčešće nastaje oko 70. godine života, no raspon životne dobi je različit ovisno o pripadnosti jednoj od visokorizičnih skupina (11,13).

Histološki se u svih invazivnih oblika planocelularnog karcinoma opaža prekomjerno orožnjeni epidermis, znatna atipija epidermalnih (epitelnih) stanica, a dermis (subepitelno vezivo) je prožet tračcima atipičnog epidermisa (epitela). Unutar tračaka se vide područja orožnjenja (perle). U vezivnoj stromi se nalazi gust infiltrat limfocita i plazma stanica. Tumorske stanice nalikuju

stanicama nazubljenog sloja epidermisa s vidljivim međustaničnim mostićima. *In situ* planocelularni karcinom karakteriziran je displazijom pune debljine epitela. Mb Bowen je predstavnik te skupine (11,13).

Aktinička keratoza se tradicionalno smatra prekanceromom, a prema novijim stavovima preporučuje se govoriti o preinvazivnim promjenama (80).

1.5.1 Patofiziologija

Maligna transformacija epidermalnih keratinocita može biti posljedica otpornosti na apoptozu zbog gubitka funkcije TP53 tumor supresor gena koji se nalazi na 17. kromosomu. Inaktivacija tumor supresor gena TP53 nastaje u 90% planocelularnih karcinoma kože (81).

1.5.2 Klinička slika

Tumor se manifestira u obliku keratotične papule ili čvorića ovalnog ili okruglog oblika koji može ulcerirati. Rast tumora je egzofitičan ili endofitičan, dok se infiltrat otkriva palpacijom. S obzirom na izgled površine, morfološki se razlikuje visokodiferencirani orožnjeni oblik s vrlo adherentnom keratozom (Slika 4) te niskodiferencirani oblik bez klinički vidljivog orožnjenja (11,13). Diferencijalna dijagnoza uključuje keratoakantom, aktiničku keratozu, psorijatično numularno žarište ili plak, seborejičku keratozu, nevus, angiokeratom, bazocelularni karcinom, Bowenoidnu papulozu i Pagetovu bolest (11,13).



Slika 4. Planocelularni karcinom

Izvor: vlastita zbirka

1.5.3 Dijagnoza

Kliničkim pregledom, biopsijom u slučajevima nejasnih promjena i patohistološkom analizom potvrđuje se dijagnoza tumora.

1.5.4 Liječenje

1.5.4.1 Kirurško liječenje

Kirurško liječenje prvi je izbor kojim se postiže izlječenje u 95% slučajeva planocelularnih karcinoma. Preporuka širine rubova je 4-6 mm za tumore manje od 2 cm u promjeru, koji nisu lokalizirani na ušci, nosu, usnama i vlasištu te koji ne zahvaćaju potkožno masno tkivo. Za tumore veće od 2 cm u promjeru, u slučajevima kada zahvaćaju potkožno masno tkivo, perineuralne invazije, recidivirajućih tumora te tumora na rizičnim lokalizacijama, preporuka širine rubova u zdravo tkivo je 9 mm (11,13,82,83).

1.5.4.2 Radioterapija

Primjenjuje se u slučajevima kada je kirurški zahvat kontraindiciran ili kao dopuna kirurškom liječenju kada tumor dopire do resekcijskih rubova, a zbog lokalizacije i veličine tumora nije moguće proširiti kirurški zahvat (11,13,82-84).

1.5.4.3 Sistemska kemoterapija

Cisplatin sam ili u kombinaciji s 5-fluorouracilom, metotreksatom, bleomicinom ili doksorubicinom primjenjuje se u liječenju metastatskog planocelularnog karcinoma (11,13,82,83).

1.5.5 Prognoza

Većina planocelularnih karcinoma dijagnosticira se u ranom stadiju, s petogodišnjim preživljenjem većim od 90%. Opisane su različite stope mortaliteta, oko 4-8%. Rizik za pojavu metastaza u regionalne limfne čvorove te udaljenih metastaza je 2-6%. U slučajevima pojave metastaza u regionalne limfne čvorove, stopa petogodišnjeg preživljenja je 28-45% (84).

1.6 ABO krvne grupe

Termin krvne grupe odnosi se na antigene na površini crvenih krvnih stanica (85).

1.6.1 Povijest otkrića krvnih grupa

Davne 1823. godine engleski ginekolog James Blundell izvršio je prvu transfuziju humane krvi (86). Tada nije poznao zakonitosti po kojima miješanjem krvi različitih osoba dolazi do pojave ili izostanka zgrušavanja krvi (86). Austrijski biolog Karl Landsteiner je 1900. godine dokazao da se na ljudskim eritrocitima nalaze antigeni, a u serumu specifična protutijela, koja u međusobnom kontaktu izazivaju izoaglutinaciju. Tako je zaključio da postoje tri krvne grupe A, B i C, kasnije nazvana O. Za ovo epohalno otkriće dobio je 1930. godine Nobelovu nagradu (87).

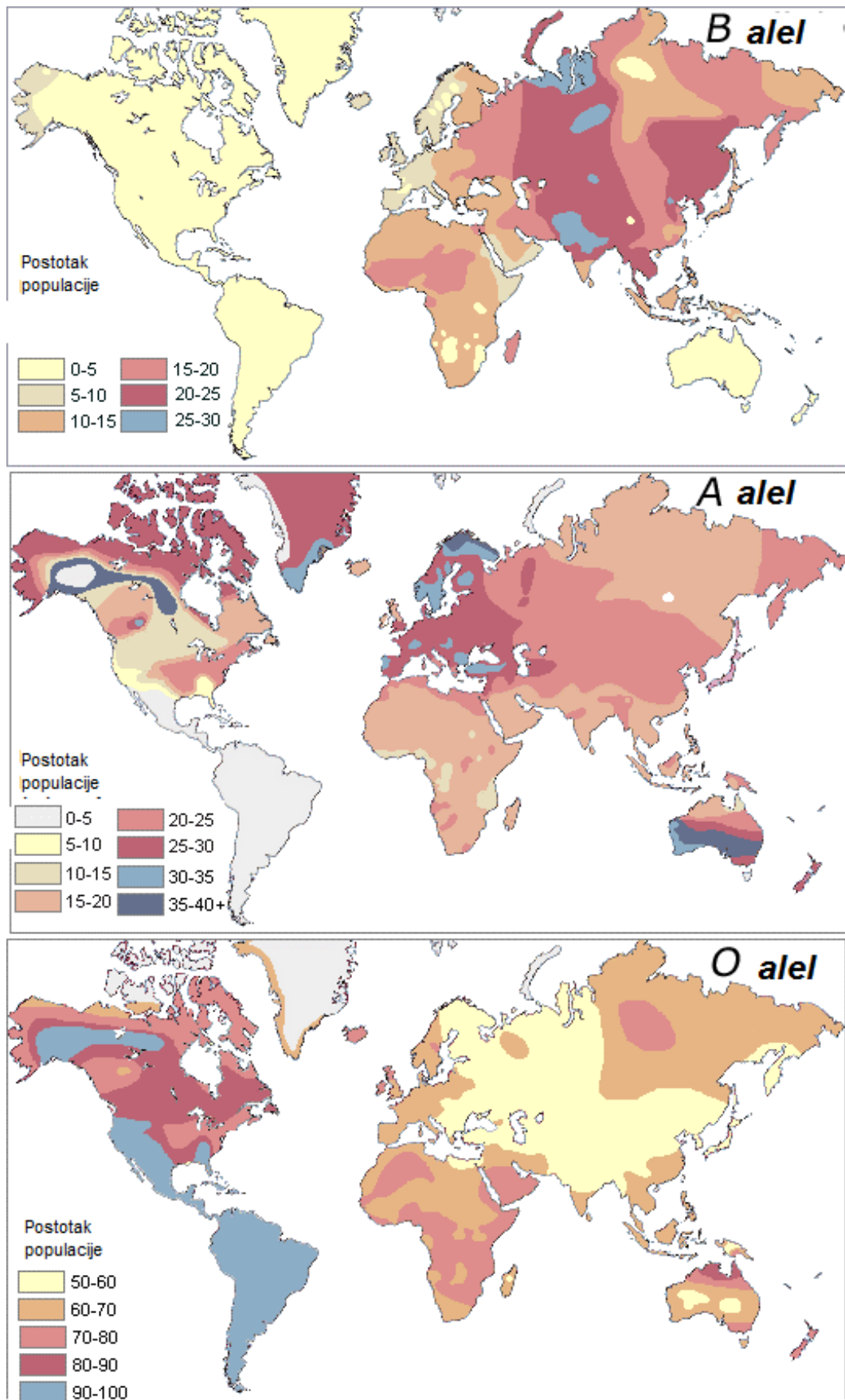
Alfred von Decastello i Adriano Sturli opisali su 1902. godine i četvrtu krvnu grupu, nazvanu AB (88). Epstein i Ottenberg potvrdili su da se krvne grupe nasljeđuju (89), a 1910. godine Dungern i Hirschfeld dokazali su da nasljeđivanje krvnih grupa slijedi Mendelove zakone nasljeđivanja (90). Bernstein je dokazao da su samo tri alela na jednom lokusu neophodna za objašnjenje nasljeđivanja ABO krvnih grupa (91-92). Zahvaljujući istraživanjima Morgana, Watkinsona i Kabata, 1950. godine spoznala se kemijska građa antigena krvnih grupa (85,93,94).

1.6.2 Rasprostranjenost krvnih grupa u svijetu

Peter D'Adamo pokušao je objasniti postanak krvnih grupa u svojoj knjizi naziva „*Prehrana prema krvnim grupama“ (*engl.* “Eat Right 4 Your Type“). Kako osobama krvne grupe O odgovara prehrana bogata mesom i mesnim prerađevinama, smatrao je da je prva krvna grupa bila upravo O, jer su naši davni preci, Kromanjonci, koji su živjeli u vremenu oko 40 000 godina prije Krista, bili lovci i mesojedi. Suvremena molekularna istraživanja pokazala su da je O gen nastao mutacijom A gena te da je krvna grupa O nastala kasnije nego ostale krvne grupe ABO sustava (95).

Milijuni ljudi u svijetu pripadaju jednom od fenotipova ABO sustava: A, B, O ili AB, čija je prevalencija određena frekvencijom tri alela ABO lokusa u različitim populacijama (Slika 5). U svijetu je najčešća krvna grupa O, zatim krvna grupa A, B i na kraju AB (96).

*D'Adamo PJ. Eat right 4 your type. New York: GP Putnam's Sons, 1996.



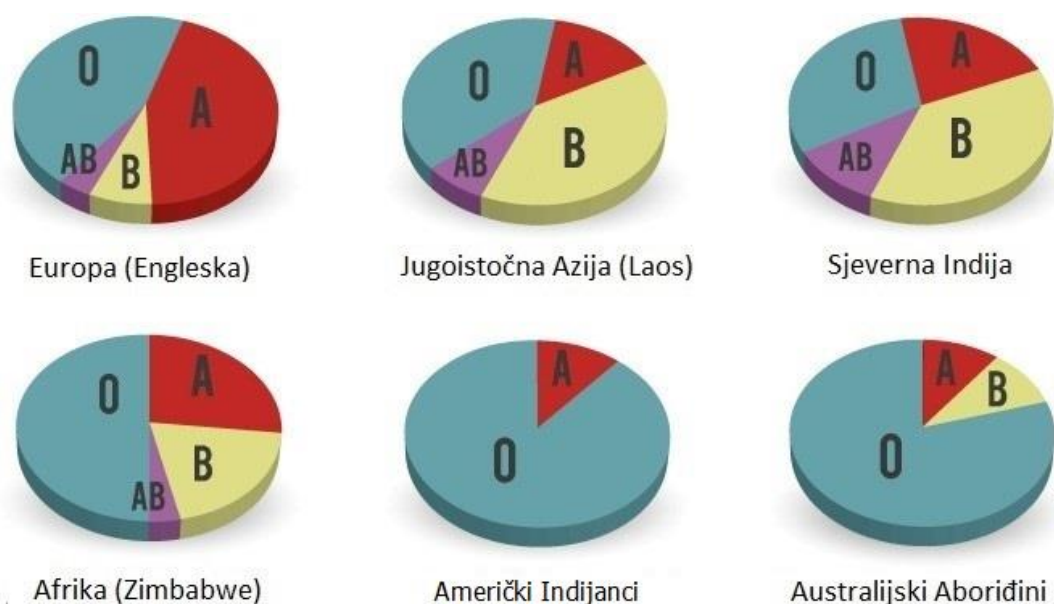
Slika 5. Rasprostranjenost krvnih grupa u svijetu

Izvor: www.gnpx.com/blog/2007/10/blood-group-maps.php

Populacija s visokom frekvencijom O fenotipa (frekvencija veća od 70%) najbrojnija je u Sjevernoj i Južnoj Americi te dijelu Afrike i Australije, ali ne i u većini Europe i Azije. Neki domoroci u Južnoj i Centralnoj Americi imaju gotovo samo krvnu grupu O i vjerojatno je tako bilo i prije dolaska Europljana. Visoka frekvencija A fenotipa (25-55%) je u Europi, osobito u Skandinaviji i dijelu Centralne Europe te dijelu američkih Indijanaca (35%) (97,98).

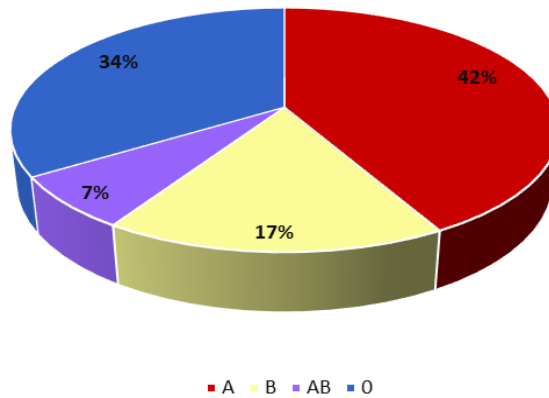
Krvna grupa B najrasprostranjenija je u Centralnoj Aziji (20-30%), što znanstvenici objašnjavaju epidemijama malih boginja i bubonske kuge, zbog kojih se smanjio broj ljudi s A i O krvnom grupom koje su manje otporne na ove bolesti. Relativno je česta u Kini i Indiji (98). U Europi frekvencija krvne grupe B se smanjuje od 15% na istoku do 5% u Nizozemskoj, Francuskoj, Španjolskoj i Portugalu (97). Krvna grupa AB je najmanje zastupljena u svijetu. Najčešća je u Japanu, te dijelu Kine i Koreje (do 10% populacije) (98). Kako se rasprostranjenost krvnih grupa u svijetu pokušava tumačiti i pojavom određenih bolesti, tijekom čovjekove evolucije moglo se dogoditi da je ona krvna grupa, uz koju češće nastaju određene bolesti, svojom redukcijom omogućila drugoj krvnoj grupi da preplavi populaciju putem genetičkog pomaka (96). Rasprostranjenost krvnih grupa može se dovesti u vezu s povećanim ili smanjenim rizikom za pojavu određenih bolesti, uključujući i zloćudne bolesti u uvjetima različitih sredina u kojima su neke krvne grupe dominantne (99). Rasprostranjenost krvnih grupa u pojedinim populacijama prikazana je na Slici 6.

U Hrvatskoj je najzastupljenija krvna grupa A (42%), zatim krvna grupa O (34%), B (9-17%) i AB (7%) (100) (Slika 7).



Slika 6. Rasprostranjenost krvnih grupa u pojedinim populacijama

Izvor: www.fiods-ifbdo.org/blood-around-the-world



Slika 7. Rasprostranjenost krvnih grupa u Hrvatskoj

Izvor: <http://www.hztm.hr/hr/content/2/darivanje-krvi/15/o-krvi>

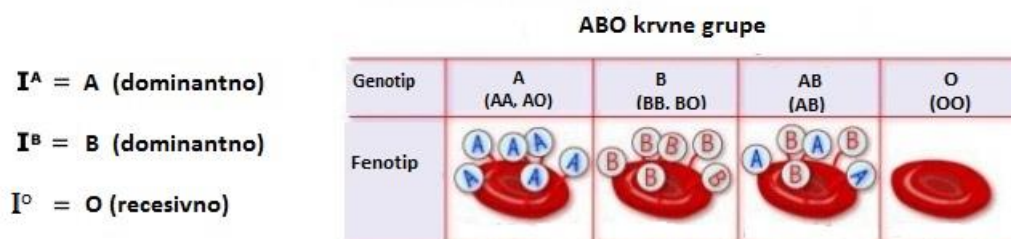
1.6.3 Nasljeđivanje krvnih grupa

ABO sustav krvnih grupa čovjeka je pod genetičkom kontrolom. Krvna grupa ili fenotip određuje se na temelju antigena koji se nalaze na površini eritrocita. Gen I na kromosomu 9 kontrolira ABO sustav. To je gen s tri alela u populaciji: I^A , I^B i I^O . Hijerarhija dominacije je $(I^A=I^B) > I^O$ (101).

Kako su oba I^A i I^B dominantna nad I^O , samo $I^O I^O$ osobe imaju krvnu grupu O.

Osobe genotipa $I^A I^A$ ili $I^A I^O$ imaju A krvnu grupu, osobe genotipa $I^B I^B$ ili $I^B I^O$ imaju B krvnu grupu, dok $I^A I^B$ osobe imaju krvnu grupu AB (Slika 8) (101).

Mendelovi zakoni nasljeđivanja krvnih grupa



Krvna grupa	Genotip	Antigen (Fenotip)	Protutijela
A	$I^A I^O$ $I^A I^A$	A	Protu-B
B	$I^B I^O$ $I^B I^B$	B	Protu-A
AB	$I^A I^B$	AB	Nema
O	$I^O I^O$	O	Protu-A, Protu-B

Slika 8. Nasljeđivanje krvnih grupa

Izvor: www.slideshare.net/mrtangextrahelp/07-mendelian-genetics-and-humans

1.6.4 ABO protutijela

U serumu ljudi nalaze se protutijela protiv A i B antigena, ovisno o eritrocitnom fenotipu.

ABO antigeni u novorođenčeta nisu dobro razvijeni, jer je kao i kod svih ugljikohidratnih antigena, njihova sinteza osjetno slabija nego u odraslih osoba. Ekspresija antigena u dobi oko godine dana dosegne razinu blisku zreloj. Djetetova protutijela nastaju postupno tijekom prvih nekoliko mjeseci života, kao posljedica kontakta s bakterijskim, virusnim i biljnim antigenima iz okoline, koji imaju epitope slične A i B glikoproteinskim antigenima (102).

Osoba krvne grupe A ima B protutijela u serumu, a osoba krvne grupe B ima A protutijela. Osoba krvne grupe AB nema A i B protutijela, za razliku od osobe krvne grupe O koja u serumu ima i A i B protutijela. Protutijela su pretežno razreda IgM. Neki serumu sadrže i razred IgG, naročito u imuniziranih osoba. Razred IgA se nalazi u tjelesnim izlučevinama, kao što su mlijeko, slina, sekret grlića maternice, suze i tekućina u cistama jajnika (102).

Protutijela mogu uzrokovati hemolitičku transfuzijsku reakciju, hemolitičku bolest novorođenčadi, autoimunu hemolitičku anemiju, reakciju odbacivanja transplantata i spontane pobačaje (97,102).

1.6.5 Terminologija krvnih grupa

Međunarodno udruženje transfuziologa je 1980. godine donijelo nova pravila u terminologiji krvnih antigena. Svaki antigen ima broj i pripada ili nekom sustavu krvnih grupa, kolekciji ili seriji. U sustav krvnih grupa ulaze antigeni čiju sintezu kontrolira jedan gen ili više blisko smještenih gena (97,98,103).

Svaki antigen krvne grupe označen je šesteroznamenkastim brojem. Prve tri brojke predstavljaju krvni sustav (001-033), a zadnje tri brojke označavaju antigen tog sustava. ABO sustav se označava s 001, Rh s 004, H s 018. Tako se prvootkriveni A antigen (sustava ABO) označava kao 001.001, drugootkriveni B antigen kao 001.002 (97,98,103).

Antigeni koji su serološki, genetički i biokemijski vrlo slični, ali za koje nije identificiran gen koji kontrolira njihovu sintezu, ne pripadaju sustavima, već su svrstani u skupine (kolekcije od *engl.* „collection”) (98,102).

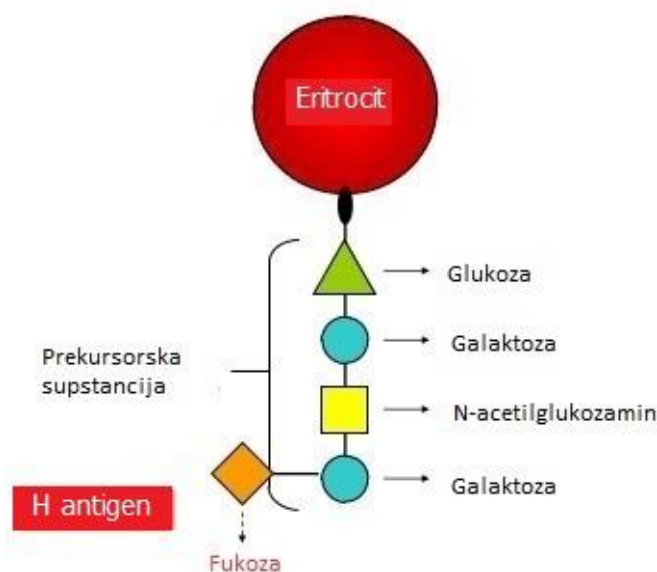
Antigeni krvnih grupa koji ne pripadaju niti u sustav niti u kolekciju raspoređuju se u dvije serije (oznake serija: 700 i 901). Ako se pojavljuju s učestalošću manjom od 1%, pripadaju seriji 700, a ako im je učestalost veća od 99% pripadaju seriji 901 (97).

Najpoznatija su dva sustava krvnih grupa, ABO i Rh, prema kojima osoba može biti A, B, AB i O, Rh pozitivna ili Rh negativna (97).

1.6.6 Biosinteza A, B, H antigena

FUT1 (H) gen nalazi se na 19q13.3 kromosomu. Nasljeđivanje najmanje jednog gena H (HH ili Hh), osigurava sintezu enzima α 1,2-L-fukozil transferaze koji prenosi fukozil s gvanozin-difosfat L-fukoze na terminalnu galaktozu prekursorske supstance H. Tako nastaje "zreli" antigen H, koji je osnova za sintezu antigena A i B (Slika 9) (97,104).

FUT2 (Se) gen koji se nalazi na 19q13.3 kromosomu odgovoran je za sintezu α 1,2-L-fukozil transferaze koja katalizira biosintezu H antigena u tjelesnim izlučevinama (105).

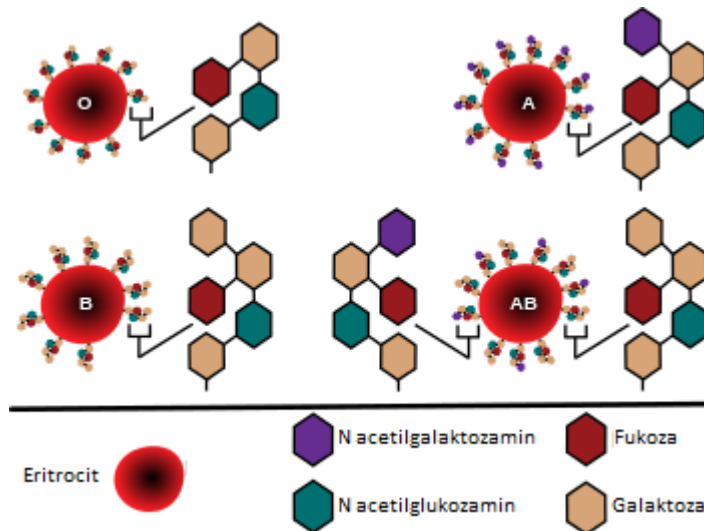


Slika 9. H antigen

Izvor: Blood Grouping, <http://www.slideshare.net/musakhan9216/blood-grouping>

ABO gen koji se nalazi na 9. kromosomu kodira sintezu enzima glikoziltransferaza, koji kataliziraju prijenos imunodominantnog šećera na H antigen. Prisutnost A i B antigena na eritrocitima ovisi o genima A i B, koji su međusobno kodominantni, a dominantni nad genom O koji je neaktivan, ali i o genu H koji kodira enzim koji katalizira pretvorbu prekursorske molekule šećera (prekursorska supstanca H) u „zrelu” supstancu H. Potom na supstancu H djeluju produkti gena A i B - enzimi glikoziltransferaze, koji na nju vežu dodatne molekule šećera. Supstanca H i šećeri vezani na nju su antigeni A ili B (97,106).

A i B antigeni razlikuju se prema terminalnom šećeru. N acetilgalaktozamin vezan za H antigen formira antigen A, a galaktoza vezana za H antigen formira antigen B (Slika 10) (97,106).



Slika 10. A, B, H antigeni

Izvor: https://en.wikipedia.org/wiki/Blood_type

A, B i H imunodominantni šećeri vežu se na prekursorske lance zvane tip 1 i tip 2 lanci. Lanci se razlikuju prema mjestu vezanja galaktoze na N-acetil-D-glukozaminski ostatak. U tipu 1 lanca, veza je beta 1 --> 3, a u tipu 2 lanca je beta 1 --> 4 (107).

ABH antigeni na eritrocitima imaju samo tip 2 lanca i vezani su za glikolipide i glikoproteine (97,107).

Neki ABH antigeni na eritrocitima su pridruženi iz plazme i ovise o sekretor genima, kao i o ABH genima. Oni imaju tip 1 lanca i po kemijskoj strukturi su glikolipidi koji se inkorporiraju u staničnu membranu eritrocita (97,107).

1.6.7 Sekrecija A, B, H antigena

Pojam sekretor odnosi se na izlučivanje ABH antigena u tjelesne izlučevine, kao što su slina, znoj, suze, sjemena tekućina te serum. Ako je neka osoba sekretor, izlučivat će antigene prema svojoj krvnoj grupi. Osobe krvne grupe O izlučuju H antigen, krvne grupe A izlučuju A i H antigene, krvne grupe B izlučuju B i H antigene, dok osobe krvne grupe AB izlučuju A, B i H antigene (97).

Sekreciju ABH antigena u tjelesne izlučevine kontroliraju dva alela jednog lokusa, tzv. sekretor lokusi: dominantni *Se* i recesivni *se*. Nalaze se na 19q13.3 kromosomu (fukoziltransferaza 2 - FUT2 ili gen sekrecije, *Se*). Oko 80% ljudi su ABH sekretori (*SeSe* ili *Sese*). Aktivnost ovog lokusa ovisi i o aktivnosti lokusa za kontrolu Lewis sustava krvnih grupa u čovjeka, koji je pod kontrolom gena koji se nalazi na kromosomu 19p13.3 (fukoziltransferaza 3 - FUT3 ili Lewis gen, *Le*).

Oba gena, FUT2 i FUT3, se ispoljavaju u žljezdanom epitelu i imaju dominantne alele (*Se* i *Le*) za kodiranje aktivnosti enzima fukoziltransferaza i recesivne alele (*le* i *se*) koji su neproduktivni (97).

Fukoziltransferaze koje su produkt FUT1 gena aktivne su u tkivima ektodermalnog i mezodermalnog porijekla te na eritrocitima. Fukoziltransferaze koje su produkt FUT2 i FUT3 gena, aktivne su u tkivima endodermalnog porijekla i odgovorne su za izlučivanje H antigena u tjelesnim izlučevinama (97).

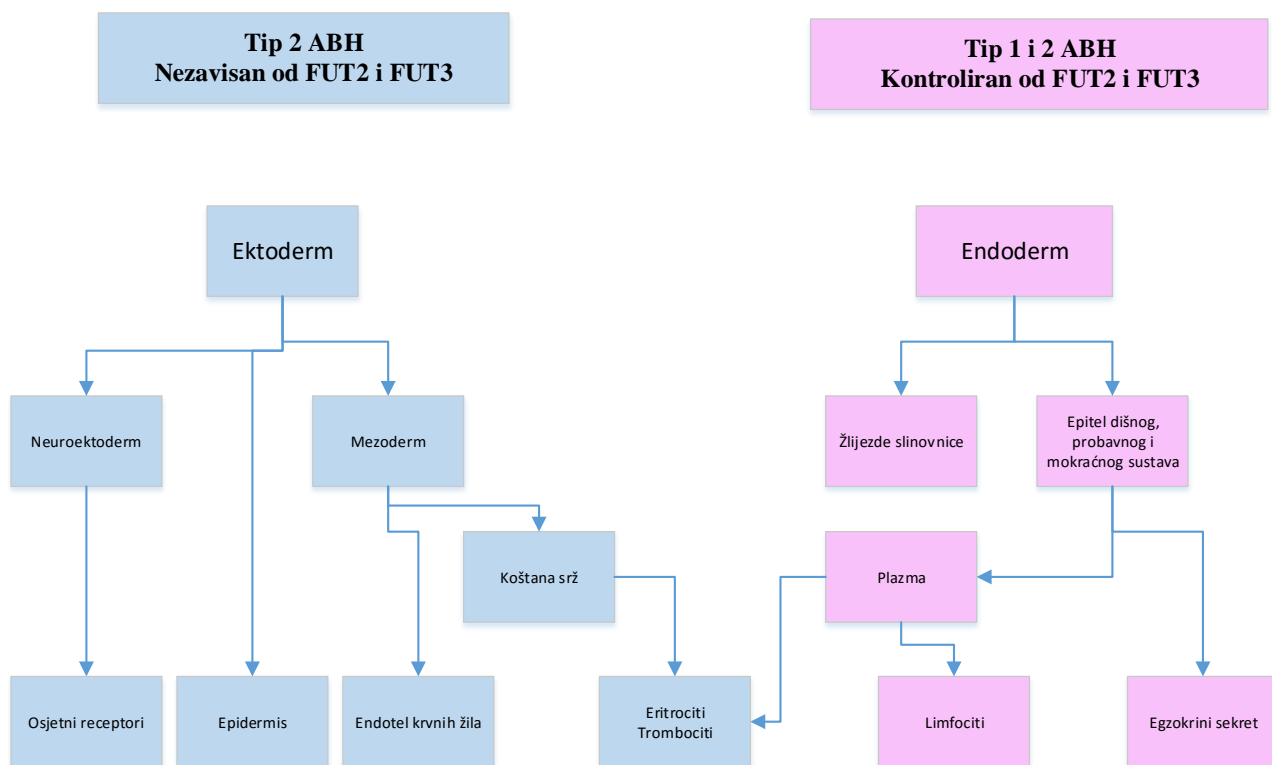
Osobe koje imaju H antigen u svojim izlučevinama imaju istovremeno i A i B antigene, ako imaju odgovarajuće A i B alele. A, B i H antigeni u tzv. sekretora se nalaze u obliku glikoproteina u vrčastim stanicama i mukoznim žlijezdama probavnog sustava (slina, želučani sok, žuč, mekonij), spolno-mokraćnom sustavu (sjemena tekućina, sekret rodnice, ciste jajnika i urin), dišnom sustavu, u mlijeku, slini, suzama i amnionskoj tekućini (97,108-110).

U obliku glikosfingolipida i glikoproteina prisutni su u plazmi (97).

1.6.8 Distribucija A, B, H antigena u tijelu čovjeka

Kako su ABH antigeni široko rasprostranjeni u ljudskom tijelu, pridruženo im je ime „histo-blood group” antigeni. Oriol je shematski prikazao genetsku kontrolu ABH antigena u različitim tkivima (Slika 11) (111).

U tkivima ektodermalnog i mezodermalnog porijekla ABH antigeni su pod kontrolom FUT1 (H) gena. Tip 2 ABH antigene strukture je izložen zajedno s Lewis x i Lewis y antigenima. Osim u hematopoetskom tkivu, ostala tkiva su koža - epidermis, osjetni živci, endotel krvnih žila, glomeruli i savijeni tubuli bubrega. U tkivima endodermalnog porijekla, kao što su sluznica probavnog, dišnog i mokraćnog sustava, ABH i Lewis antigeni mogu biti tip 1 i tip 2, a kontrolira ih FUT2 (*Se*) i FUT3 (*Le*) gen. Iznimku od tih pravila čine dublji dijelovi sluznice probavnog trakta koji su endodermalnog porijekla i nezavisni od FUT2 i FUT3, te mliječnih žlijezda i žlijezda znojnice koji su ektodermalnog porijekla, gdje ABH i Lewis antigene kontroliraju FUT2 i FUT3 geni (97,111).



Slika 11. Genetska kontrola ABH antigena u ljudskim tkivima po Oriolu

1.6.9 Povezanost ABO krvnih grupa s bolestima

Od Landsteinerovog otkrića krvnih grupa 1900. godine, istraživanja uloge i važnosti ABO antigena krvnih grupa i danas su područje interesa brojnih znanstvenika. Antigeni ABO sustava krvnih grupa važni su u cijeloj našoj evoluciji, jer frekvencija njihovih gena varira među različitim populacijama, što ukazuje da je određena krvna grupa dala prednost odabira u odnosu na drugu krvnu grupu, a što je omogućilo preživljavanje u različitim ekološkim uvjetima i izloženosti različitim patološkim zbivanjima (112). U znanstvenoj literaturi publicirana je povezanost ABO fenotipa i određenih bolesti. Izvješća o pozitivnoj korelaciji postoje za određene ABO krvne grupe i zarazne bolesti, bolesti srca i krvnih žila, debljinu i zloćudne bolesti (113-120).

1.6.9.1 Povezanost ABO krvnih grupa sa zloćudnim bolestima

Genetika i biokemija ABH antigena i njihovih prethodnika na eritrocitima je detaljno poznata i opisana u literaturi. Daleko manje je poznata uloga tih antigena na epitelnim i endotelnim stanicama i u tjelesnim izlučevinama, gdje se normalno nalaze, kao i njihova uloga u etiologiji zloćudnih tumora. Mnoge neoplazme imaju različitu frekvenciju među ABO fenotipovima (97). Pregled znanstvene literature ukazuje na povezanost ABO krvnih grupa sa zloćudnim bolestima, uz izraženu dominaciju krvne grupe A u odnosu na krvnu grupu O (121,122). Najkonzistentniji rezultati vezani su uz povezanost krvne grupe A i karcinoma želuca (97,123) te *non* O krvne grupe i karcinoma gušterače (123-125).

Prvi publiciran rad Airda i suradnika pokazao je da osobe krvne grupe A češće obolijevaju od karcinoma želuca u odnosu na osobe krvne grupe O (126). Isti rezultat potvrdili su i drugi autori (121,127,128). Marinaccio je ukazao na povezanost između krvne grupe A i karcinoma endometrija i jajnika te na lošiju prognozu u istih bolesnica (122).

Povezanost i uloga antigena A i antigena B u nastanku NMSCs nije dovoljno istražena, a rezultati do danas publicirana tri istraživanja nisu konzistentni.

Tursen i suradnici nisu potvrdili povezanost između NMSCs i ABO sustava krvnih grupa u dijelu populacije u Turskoj (129). Moguć nedostatak njihovog istraživanja je mali broj ispitanika oboljelih od NMSCs. Cihan i suradnici su istraživali samo distribuciju krvnih grupa u oboljelih od NMSCs i kontrolne skupine u Turskoj. Zaključili su da je najveći broj oboljelih imao krvnu grupu A, zatim O, B i AB (130). U oba navedena istraživanja nije navedeno je li distribucija krvnih grupa ispitanika u korelaciji s distribucijom krvnih grupa u Turskoj. Xie i suradnici su u istraživanju provedenom u SAD-u, pokazali da je *non* O krvna grupa povezana sa smanjenim rizikom za NMSCs (131). Moguć nedostatak ove studije je etnička nehomogenost populacije. Kako je distribucija krvnih grupa u svijetu različita te ovisi o rasnim i etničkim pripadnostima, u ovom istraživanju je, osim bijele boje kože, nepoznato porijeklo ispitanika, što je moglo značajno utjecati na rezultate istraživanja.

Istraživanja o povezanosti krvnih grupa i zloćudnih tumora u različitim populacijama, otvorila su vrata istraživanjima na molekularnoj razini, koja su pokušala objasniti značaj pojave i gubitka izražajnosti A i B antigena na stanicama karcinoma te njihov moguć utjecaj na metastatski potencijal i prognozu bolesti. Takvih istraživanja vezanih za NMSCs gotovo da i nema.

Ghazizadeh i suradnici dokazali su da se u zdravoj koži A antigen nalazi u epidermisu u zrnatom sloju, u kanalima žlijezda znojnice i lojnica, te dijelu vanjske ovojnice dlake koja prolazi kroz zrnati sloj (132). Holborow i suradnici su u svom istraživanju otkrili antigen B i lanac 2 H antigena u zrnatom sloju, na staničnoj membrani i u citoplazmi (133).

Kako bi ukazali na značaj antigena krvnih grupa i njihovu moguću ulogu u karcinogenezi, navest ćemo do danas poznate činjenice istraživanja na molekularnoj razini.

U većine ljudskih karcinoma značajan događaj je smanjena izražajnost antigena A i B na površini stanica karcinoma želuca, proksimalnog kolona, gušterače, grkljana, pluća, endometrija, jajnika, prostate, mokraćnog mjehura i bubrega te dojke i usne šupljine (97,134-137).

Ghazizadeh je bezuspješno pokušao utvrditi značaj gubitka izražajnosti A antigena na stanicama planocelularnog karcinoma penisa, u odnosu na njihovu istovremenu izražajnost na okolnom zdravom epitelu kože (132). Korak dalje otišli su autori koji su istraživali izražajnost antigena krvnih grupa u karcinomima prijelaznog epitela mokraćnog mjehura, koji su potvrdili opažanje da neinvazivni karcinomi (stadij T1a), čije stanice na svojoj površini imaju izražene ABH antigene, rijetko invadiraju stijenku mjehura, za razliku od bolesnika čije stanice karcinoma nisu izražavale ABH antigene (138).

Gubitak izražajnosti A i B antigena je uzrokovan smanjenom aktivnošću ABO transferaze u tumorskim stanicama u usporedbi s normalnim sluzničnim epitelom (139-141).

Događaji koji su prethodili gubitku aktivnosti i funkcije ABO transferaza su gubitak heterozigotnosti (LOH) na kromosomu 9 na kojem je lokus za ABO gen te, u drugim slučajevima, hipermetilacija ABO promotor gena (142-144). Zbog činjenice da hipermetilacija nastaje samo na ABO lokusu, a ne i na okolnim genima, zaključilo se da je hipermetilacija samo tumoru specifično pridruženo zbivanje (142-144). Drugi mogući mehanizam izvan ABO promotora je poremećaj transkripcijske regulacije ABO gena (97).

Antigeni krvnih grupa imaju važnu ulogu u definiranju migracije stanica kako tijekom normalnih bioloških procesa, tako i metastatskih procesa (144). U toku procesa cijeljenja rana, epitelne stanice gube izražajnost A i B antigena. Nakon završenog cijeljenja, A i B antigeni su ponovno izraženi na membrani epitelnih stanica. Stoga je zaključeno da antigeni A i B sprječavaju pokretljivost stanica, što bi u slučaju gubitka izražajnosti tih antigena na stanicama karcinoma, značilo i veći metastatski potencijal, a time i lošiju prognozu (144).

Zanimljivo je da se A i B antigeni pojavljuju i na stanicama karcinoma u tkivima u kojima se inače normalno ne nalaze (97). Epitelne stanice sigmoidnog crijeva i rektuma fetusa imaju izražene ABO antigene, koji se u odrasloj dobi gube, te zadržavaju samo na stanicama proksimalnog kolona. U slučajevima kolorektalne neoplazije dolazi do ponovne izražajnosti A i B antigena na distalnom kolonu, što govori u prilog reaktivacije funkcije fetalnih onkogeno, analogno zbivanju vezanog uz karcinoembrionalni antigen (CEA) (145-147).

Koliko je dinamika izražajnosti antigena krvnih grupa prisutna u ljudskom organizmu, tj. na zdravom epitelu i stanicama karcinoma, toliko je zbunjujuća činjenica koliko o njoj zapravo malo

znamo, naročito u slučajevima kada stanice karcinoma mogu na svojoj površini imati izražene i antigene druge krvne grupe, što je u suprotnosti s njihovim ABO eritrocitnim fenotipom.

U osoba genotipa OO oboljelih od karcinoma želuca, pojava nepodudarnog A antigena na tumorskim stanicama je posljedica točkaste mutacije O alela, što ima za posljedicu sintezu enzimskog proteina strukturalno nalik A transferazi (148,149). Pojava nepodudarnog A antigena uočena je i u 10% slučajeva karcinoma kolona u osoba krvne grupe O. Molekularni mehanizam ove pojave nije poznat (97, 150).

Želeći naglasiti značaj i važnost antigena krvnih grupa u povezanosti sa zloćudnim bolestima, istaknuli bi CA 19-9, antigen krvnih grupa iz Lewis sustava, koji nije dio membrane eritrocita, nego je na njenu površinu apsorbiran iz plazme (97). Znanstveni interes za Lewis supstance proizlazi iz činjenice da onkogeni transformacija stanica koje produciraju mucin često rezultira izražavanjem i otpuštanjem u cirkulaciju ugljikohidrata čija struktura odgovara strukturi Lewis supstanci (97). CA 19-9 sastojak je mnogih mukoznih stanica i njihov je sekretorni produkt. Kliničku važnost ima ponajprije kod karcinoma gušterače, u kojem postoji korelacija između koncentracije CA 19-9 u serumu i veličine tumora (151). Kao sekundarni biljeg može se određivati uz CEA, povećavajući tako osjetljivost za kolorektalni i gastrointestinalni karcinom (152).

Iz svega navedenog, istraživanja povezanosti i uloge ABO sustava krvnih grupa imaju svoje mjesto u znanosti, naročito u područjima u kojima nisu dovoljno istraženi.

Stoga smo pokušali istražiti i objasniti moguću povezanost ABO krvnih grupa i NMSCs u dijelu hrvatske populacije i ukazati na njihov potencijalni značaj, što je prvo ovakvo istraživanje u Hrvatskoj.

2 HIPOTEZA

Pripadnost *non* O (A, B i AB) u odnosu na O krvnu grupu povezana je s većom vjerojatnošću pojave nemelanomskih tumora kože (bazocelularnog i planocelularnog karcinoma).

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

OPĆI CILJ: Istražiti povezanost novog, do danas nedovoljno istraženog mogućeg rizičnog faktora, krvne grupe, za nastanak NMSCs.

SPECIFIČNI CILJEVI:

- Utvrditi povezanost krvne grupe s pojavom NMSCs,
- Analizirati osobine ispitanika s NMSCs i pojavnost tih tumora u odnosu na dob, spol, pripadnost krvnoj grupi, tip kože, pušenje, promjene na koži uzrokovane suncem, profesionalnu i rekreativnu izloženost suncu, opekline od sunca prije i nakon dvadesete godine života, podatak o prethodnim zloćudnim bolestima kože u obitelji,
- Utvrditi povezanost od ranije poznatih rizičnih čimbenika i novog mogućeg rizičnog čimbenika, krvne grupe, s pojavom NMSCs.

4 ISPITANICI I METODE

Istraživanje se provelo u Ordinaciji za dermatologiju i venerologiju Poliklinike Medikol u Čakovcu, u razdoblju 2011. - 2015. godine.

4.1 Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni ispitanici u dobi 32-90 godina, porijeklom iz Republike Hrvatske, koji kontinuirano, najmanje dvadeset godina žive na području Međimurske županije. Prema literaturnim podacima razdoblje od dvadeset godina je dovoljan period latencije za pojavu NMSCs (153).

U kontrolnu skupinu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali zloćudni tumor kože, a koji su zbog drugih bolesti kože liječeni u Ordinaciji za dermatologiju i venerologiju Poliklinike Medikol u Čakovcu.

Predviđena veličina uzorka na temelju pilot studije bila je minimalno 100 ispitanika s bazocelularnim karcinomom, 100 ispitanika s planocelularnim karcinomom i 100 ispitanika kontrolne skupine.

Iz istraživanja su isključeni ispitanici koji nisu bili porijeklom iz Republike Hrvatske, oboljeli od genodermatoza (Gorlin Goltz sindrom, Bazex sindrom, Rombo sindrom, *Xeroderma pigmentosum*, *Epidermodyplasia veruciformis*, *Porokeratosis Mibelli*, albinizam), osobe koje su bile izložene ionizirajućem (rendgenskom) zračenju, imunodeficientna stanja (stanja nakon transplantacije organa, nakon kemoterapije, bolesnici na imunosupresivnoj terapiji, HIV pozitivni bolesnici), oboljeli od melanoma, kao i osobe koje su zbog drugih bolesti kože tijekom života liječene fototerapijom. U navedenim skupinama je rizik za pojavu bazocelularnog i planocelularnog karcinoma kože veći te prema tom kriteriju nisu odgovarali ispitivanoj skupini.

Podatak o pripadnosti ABO krvnoj grupi dobio se od samih ispitanika koji su donijeli pisanu potvrdu o pripadnosti krvnoj grupi, koju su dobili iz kartona liječnika obiteljske medicine, žene iz trudničke knjižice ili su već imali potvrdu o pripadnosti krvnoj grupi (dobrovoljni davaoci krvi, prethodne preoperativne obrade). Ispitanici nisu bili upućivani na vađenje krvi zbog određivanja krvne grupe za potrebe ovog istraživanja.

Oboljelima od NMSCs objašnjena je priroda bolesti te načini dijagnostike i liječenja.

Relevantni anamnestički podaci prikupljeni su prema standardiziranom Upitniku tijekom specijalističkih dermatoloških pregleda na koje su bolesnici upućeni po preporuci liječnika obiteljske medicine zbog sumnje na tumor kože ili zbog druge dermatološke problematike.

Iz anamneze se saznalo i o prethodnim, već liječenim NMSCs, zbog čega su bolesnici priložili postojeću medicinsku dokumentaciju.

4.2 Metode

Budući da su 80 ispitanika imali više od jednog tumora, deskriptivna analiza prikazana je odvojeno prema broju osoba i broju tumora (koji je veći od broja osoba), dok je u analizi povezanosti jedinica promatranja (praćeni ishod) bio tumor, a ne osoba.

Zbog povećane šanse za pojavu bazocelularnog i planocelularnog karcinoma kod krvne grupe AB u odnosu na krvnu grupu O, provedena je i dodatna analiza jakosti povezanosti faktora rizika za pojavu ovih tumora, uz pretpostavku da pripadnost AB krvnoj grupi u odnosu na *non* AB krvnu grupu nosi veću šansu za pojavu bazocelularnog i planocelularnog karcinoma. Kako su ovi tumori imali iste faktore rizika i podjednake omjere šansi analizirani su i u istoj skupini, kao NMSCs.

4.2.1. Klinički pregled

Pregledom je utvrđen cjelokupan dermatološki status, uključujući fototip kože, druge promjene na koži uzrokovane suncem te lokalizacija i veličina tumora.

Palpacija regionalnih limfnih čvorova bila je dio rutinskog pregleda kod bolesnika s planocelularnim karcinomom kože. Bolesnicima je objašnjena priroda bolesti te načini dijagnostike i liječenja.

4.2.2 Biopsija i ekscizija tumora

U sklopu rutinskog dijagnostičkog postupka patohistološke potvrde dijagnoze, nakon utemeljene specijalističke indikacije, učinjena je biopsija klinički netipičnih NMSCs, te ekscizija klinički jasnih tumora, uz prethodno potpisan službeni dokument Poliklinike - Suglasnost za mali kirurški zahvat, kao rutinsku, regularnu proceduru. U slučajevima u kojima se zbog lokalizacije i veličine tumora mali kirurški zahvat nije mogao učiniti ambulantno, preporučeno je bolničko kirurško liječenje te kontrola s patohistološkim nalazom radi daljnjeg praćenja dermatološkog statusa u redovitim periodičnim kontrolama.

4.2.3 Patohistološka analiza

Za potrebu patohistološke analize materijal je upućen u Dermatohistopatološki laboratorij Klinike za dermatovenerologiju KBC Zagreb, dok je u slučaju kirurški liječenih bolesnika u bolničkoj

ustanovi, patohistološka analiza učinjena u patohistološkom laboratoriju bolnice. Navedeno je rutinska, regularna procedura.

4.2.4 Upitnik

U istraživanju se koristio standardizirani Upitnik prilagođen za ovo ciljano istraživanje i za kojeg je, od strane autora, za potrebe ovog istraživanja odobrena autorizacija (154).

Bolesnicima kod kojih je patohistološki potvrđena dijagnoza bazocelularnog i planocelularnog karcinoma predloženo je sudjelovanje u istraživanju, kao i ispitanicima kontrolne skupine. Onima koji su pristali sudjelovati u istraživanju uručena je Obavijest za ispitanika te je zatraženo potpisivanje Suglasnosti za sudjelovanje u ispitivanju.

Po potpisivanju suglasnosti ispitanici su zamoljeni da ispune Upitnik. Pitanja koja su se odnosila na dermatološki status ispunjavao je liječnik, kao i podatke o dosadašnjim bolestima i stanjima koja povećavaju rizik za pojavu NMSCs. Ispitivanje se nastavilo do uključivanja dostatnog broja ispitanika definiranog potrebnom veličinom uzorka.

U P I T N I K

Na ponuđena pitanja odgovarate na način da zaokružite jedan od ponuđenih odgovora ili da podatke napišete na praznu crtu. Pitanja broj 6 i 7 ispunjavate zajedno s liječnikom dermatologom koji će Vas pregledati.

Ime i prezime:

Adresa i telefon:

Županija:

Da li ste zadnjih 20 godina živjeli u Međimurskoj županiji?

1: DA

2: NE

1. Spol: 1. muški 2. ženski

2. Godina rođenja:

3. Zanimanje:

1. Za umirovljenike: zanimanje prije umirovljenja:

4. Koja ste krvna grupa: 1) A, 2) B, 3) AB, 4) O

5. Da li ste pušač: a) ne b) da

6. Tip kože prema Fitzpatricku: a) I, b) II, c) III, d) IV, e) V, f) VI

7. Promjene na koži uzorkovane suncem:

Solarni lentigo: a) ne, b) da

Aktiničke keratoze: a) ne, b) da

Aktinička elastoza: a) ne, b) da

8. Da li je netko u obitelji imao tumor kože: a) ne, b) da

9. Izloženost suncu u slobodno vrijeme: a) uglavnom sam u zatvorenom prostoru
b) u zatvorenom i otvorenom prostoru, c) uglavnom sam na otvorenom prostoru

10. Opekline od sunca:

1. Prije 20. godine života: a) NE, b) DA
2. Nakon 20.godine života: a) NE, b) DA

11. Dijagnoza sadašnjeg tumora kože:

1. Bazocelularni karcinom
 2. Planocelularni karcinom
- Godina postavljanja dijagnoze:

ISKLJUČNA PITANJA

1. Da li bolujete ili ste bolovali od zloćudne bolesti nekog drugog organa

1. Ne
2. Da: Navesti koje
Godina pojave bolesti:
Način liječenja: 1. Operativno 2. Zračenjem 3. Kemoterapijom

2. Da li bolujete od neke prirodene bolesti

1. Ne
2. Da: Navesti koje

3. Da li bolujete od neke stečene bolesti

1. Ne
2. Da: Navesti koje:
Godina pojave bolesti:

4. Koje lijekove uzimate

4.2.5 Veličina uzorka

Uz pretpostavku prevalencije *non* O krvne grupe u ispitanika s bazocelularnim (P_1) i planocelularnim karcinomom (P_2) dobivenom u pilot fazi ispitivanja, razinu značajnosti $\alpha=5\%$ i snagu testa $\beta=80\%$ te pretpostavljeni omjer vjerojatnosti $OR=2,5$ (prema literaturnim podacima raspon OR je 1,5 - 3,8 za *non* O nasuprot O krvne grupe)¹²⁹ prema formuli^{155,156} u nastavku dobivena je potrebna veličina uzorka od minimalno 100 ispitanika u svakoj skupini:

$$n = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_2(1-P_2) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$P_1 = \frac{OR * P_2}{OR * P_2 + (1 - P_2)}$$

P_1 - prevalencija *non* O krvne grupe u kontrolnoj skupini

P_2 - prevalencija *non* O krvne grupe u ispitanika s bazocelularnim i planocelularnim karcinomom kože

4.2.6 Statističke metode

Provedena je deskriptivna analiza podataka. Razlika distribucije dobi (jedina numerička varijabla) u odnosu na normalnu distribuciju istražena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlika dobi između slučajeva i kontrola, budući da je dob slučajeva značajno odstupala od normalne distribucije, testirana je neparametrijskim Mann-Whitney U testom. Distribucije su prikazane tablično i grafički. Za usporedbu nominalnih kategorijskih varijabli korišteni su Hi-kvadrat i Fisherov egzaktni test. Jakost povezanosti zavisne varijable (nemelanomski tumor kože) i nezavisnih varijabli istražena je logističkom regresijom. U modelu multiple logističke regresije neutraliziran je efekt korelacije nezavisnih varijabli. Razina statističke značajnosti izabrana je za $\alpha=0,05$. Za obradu podataka korišten je programski paket STATA/IC ver. 11.2.

4.2.7 Etička načela

U provođenju istraživanja poštivala su se načela etičnosti u skladu s Helsinškom deklaracijom. Svi postupci primijenjeni u dijagnostici i liječenju bolesnika su standardni. Osobni podaci bolesnika (ime i prezime, adresa stanovanja, telefonski broj) zaštićeni su šifriranjem.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Etičko povjerenstvo Poliklinike Medikol.

5 REZULTATI

5.1 Usporedba skupina ispitanika prema dobi

U istraživanje je bilo uključeno 839 ispitanika, 401 ispitanik pripadao je skupini oboljelih od NMSCs (slučajevi), od toga je 277 bolesnika imalo bazocelularni karcinom, 95 bolesnika planocelularni karcinom i 29 bolesnika i bazocelularni i planocelularni karcinom.

Kontrolnu skupinu činilo je 438 ispitanika.

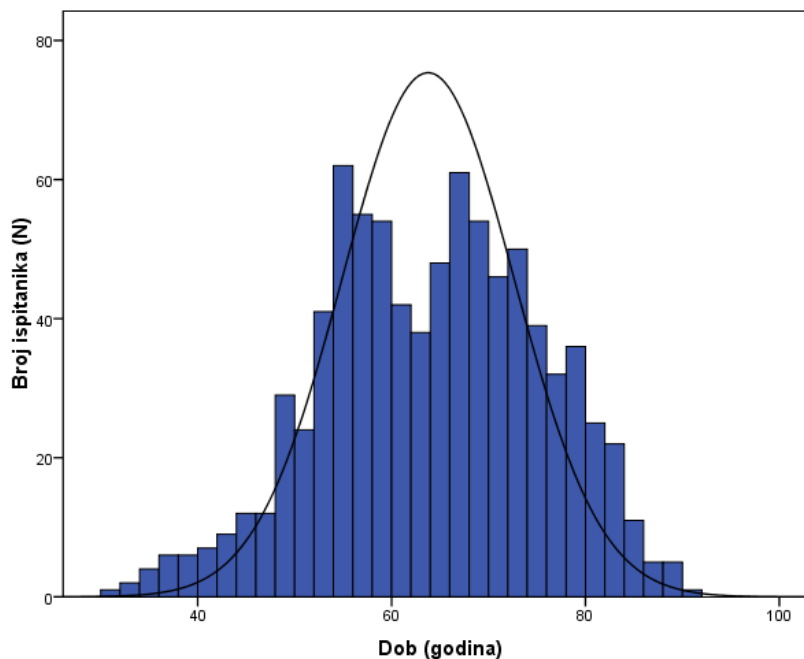
Distribucija ispitanika prema dobi prikazana je u Tablici 2 i na Slikama 12-17.

Tablica 2. Distribucija dobi svih ispitanika

	N	\bar{x}	SD	Med	min	max	25%	75%	p*
Svi ispitanici	839	63,65	11,37	64	31	90	55	72	0,068
Kontrole	438	61,4	10,74	60,5	31	89	54	68	0,084
Slučajevi	401	66,1	11,55	68	32	90	58	74	0,002
Bazocelularni karcinom	277	64,21	11,9	66	32	90	56	73	0,024
Planocelularni karcinom	95	70	9,53	71	46	88	64	78	0,410
Bazocelularni i planocelularni karcinom	29	71,34	9,49	73	46	87	67,5	79,5	0,440

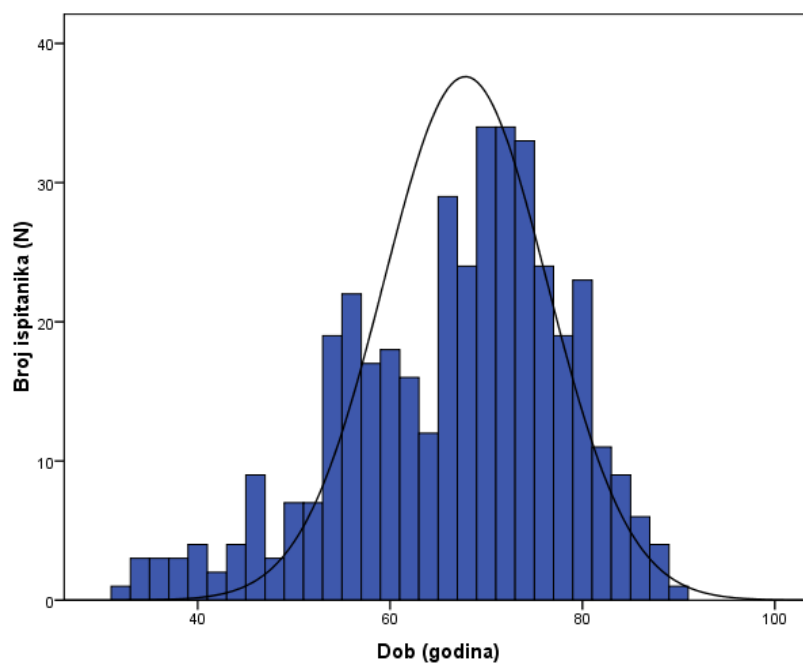
*p vrijednost Kolmogorov-Smirnov testa

Distribucija dobi svih ispitanika prikazana je na Slici 12. Medijan dobi bio je 64 godine, minimum 31, a maksimum 90 godina.



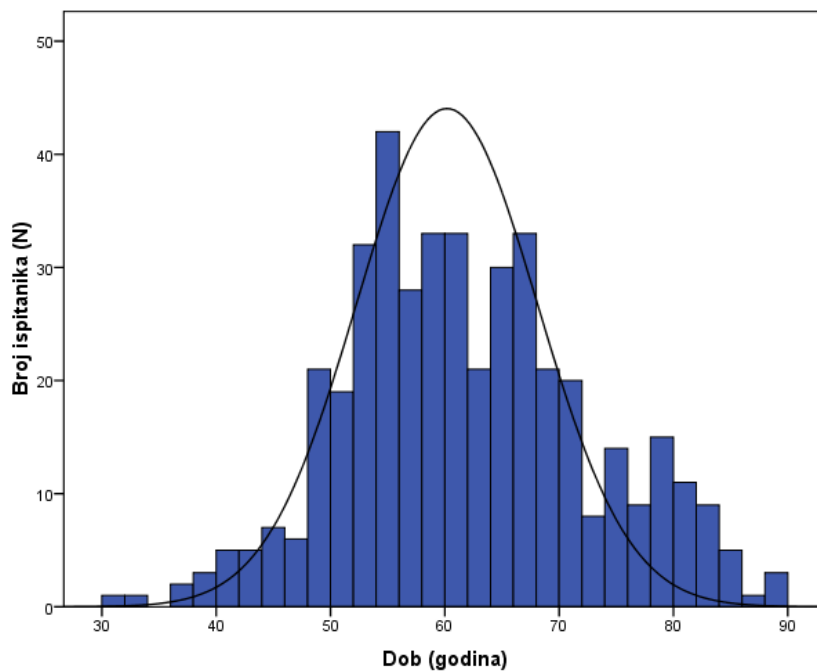
**Slika 12. Distribucija dobi svih ispitanika
(N=839)**

Distribucija slučajeva prema dobi prikazana je na Slici 13. Medijan dobi bio je 68 godina, minimum 32, a maksimum 90 godina.



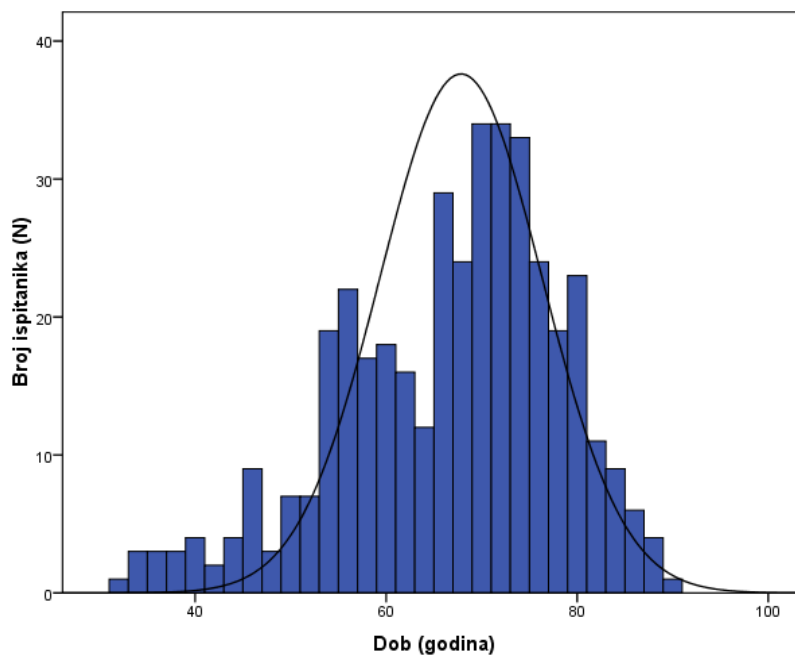
**Slika 13. Distribucija slučajeva prema dobi
(N=401)**

Distribucija kontrolne skupine prema dobi prikazana je na Slici 14. Medijan dobi bio je 60,5 godina, minimum 31, a maksimum 89 godina.



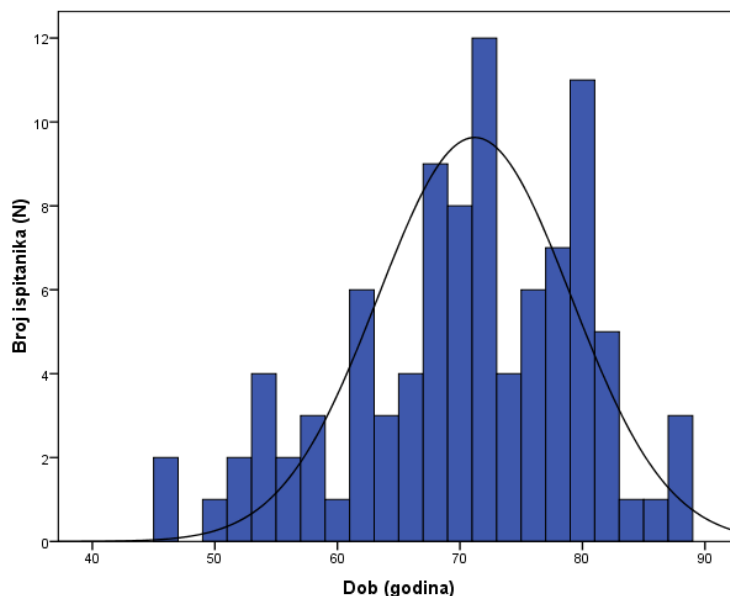
Slika 14. Distribucija kontrolne skupine prema dobi (N=438)

Distribucija bolesnika s bazocelularnim karcinomom prema dobi prikazana je na Slici 15. Medijan dobi bio je 66 godina, minimum 32, a maksimum 90 godina.



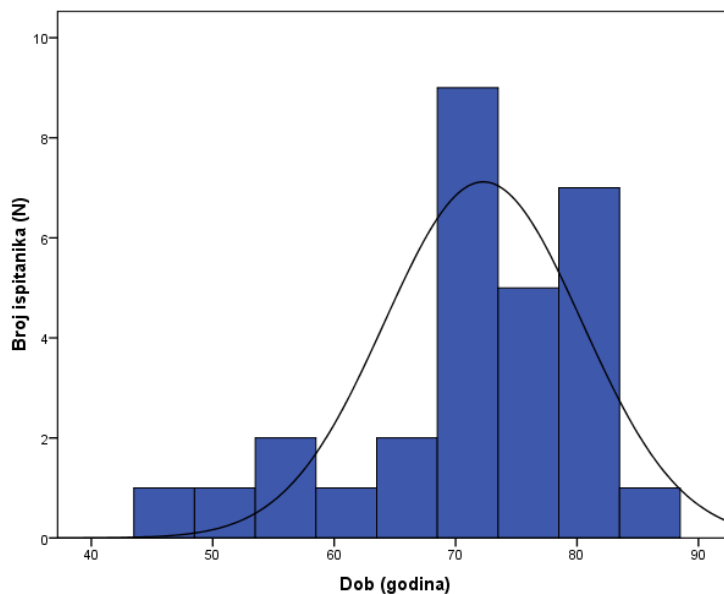
Slika 15. Distribucija bolesnika s bazocelularnim karcinomom prema dobi (N=277)

Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom prema dobi prikazana je na Slici 16. Medijan dobi bio je 71 godina, minimum 46, a maksimum 88 godina.



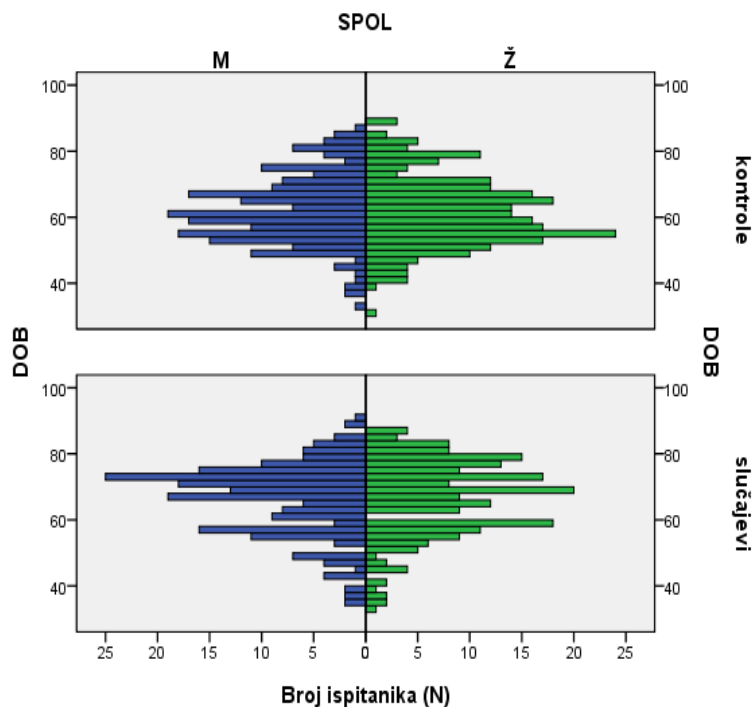
Slika 16. Distribucija bolesnika s planocelularnim karcinomom prema dobi (N=95)

Distribucija bolesnika s bazocelularnim i planocelularnim karcinomom prema dobi prikazana je na Slici 17. Medijan dobi bio je 73 godine, minimum 46, a maksimum 87 godina.



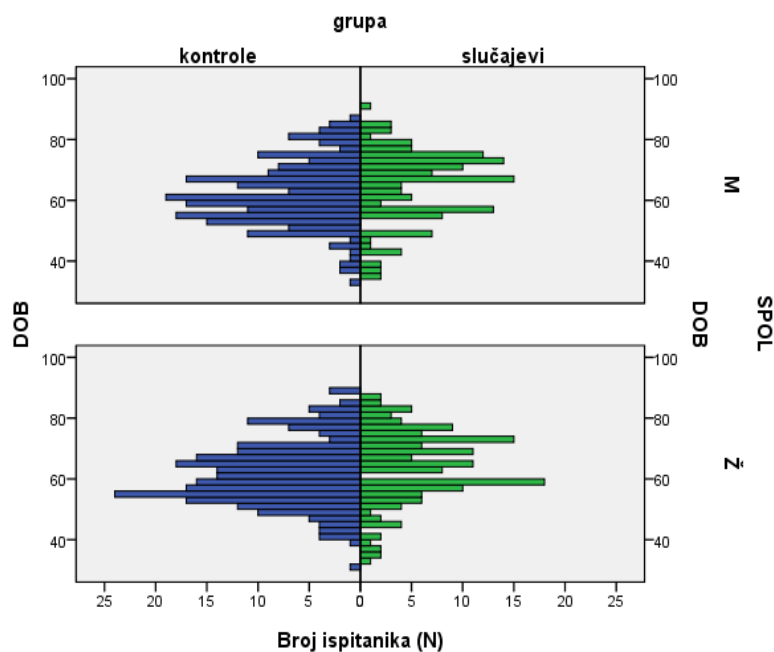
Slika 17. Distribucija bolesnika s bazocelularnim i planocelularnim karcinomom prema dobi (N=29)

Za dob kontrola ($p=0,561$) i slučajeva ($p=0,543$) nije utvrđena statistički značajna razlika prema spolu (Slika 18).



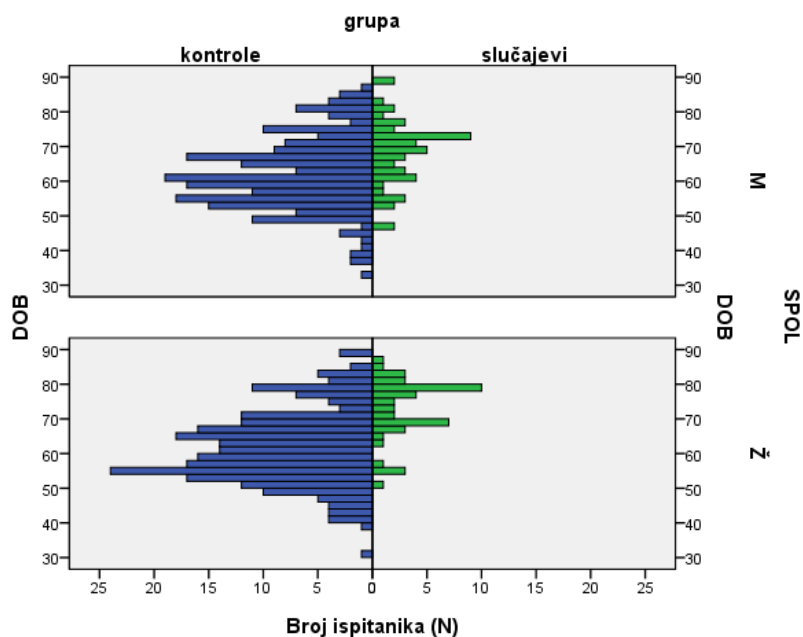
Slika 18. Usporedba dobi prema spolu za slučajeve i kontrole

Za dob kontrola ($p=0,561$) i oboljelih od bazocelularnog karcinoma ($p=0,646$) nije utvrđena statistički značajna razlika prema spolu (Slika 19).



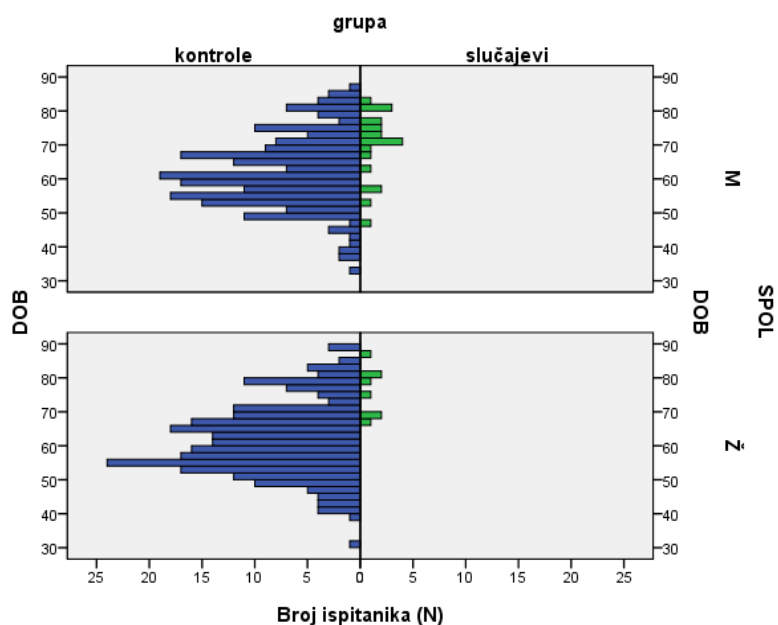
Slika 19. Usporedba dobi prema spolu oboljelih od bazocelularnog karcinoma i kontrola

U oboljelih od planocelularnog karcinoma muškarci su bili značajno mlađi od žena ($p=0,009$) (Slika 20).



Slika 20. Usporedba dobi prema spolu oboljelih od planocelularnog karcinoma i kontrola

Za dob kontrola ($p=0,561$) i oboljelih od bazocelularnog i planocelularnog karcinoma ($p=0,301$) nije utvrđena statistički značajna razlika prema spolu (Slika 21).



Slika 21. Usporedba dobi prema spolu oboljelih od bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i kontrola

5.2 Distribucija i usporedba razlika (jedinica promatranja osoba)

Distribucija i usporedba razlika između oboljelih od bazocelularnog karcinoma i kontrolne skupine prikazana je u Tablici 3. Oboljeli su u odnosu na kontrolnu skupinu radili na otvorenom ($p=0,004$), imali su tip kože II prema FP ($p<0,001$) te promjene na koži uzrokovane suncem - solarni lentigo ($p<0,001$), aktiničke keratoze ($p<0,001$) i aktiničku elastozu ($p<0,001$).

Prema spolu ($p=0,591$), krvnoj grupi A, B, AB i O ($p=0,227$), krvnoj grupi *non* O i O ($p=0,945$), pušenju ($p=0,866$), obiteljskoj anamnezi za tumore kože ($p=0,343$), provođenju slobodnog vremena na otvorenom ($p=0,106$), opeklinama od sunca prije 20. godine života ($p=0,189$) i nakon 20. godine života ($p=0,146$), nije utvrđena statistički značajna razlika.

Tablica 3. Distribucija i usporedba oboljelih od bazocelularnog karcinoma i kontrolne skupine

		Kontrole N(%)	Bazocelularni karcinom N(%)	P vrijednost**
Spol	ženski	240 (54,8)	146 (52,7)	0,591
	muški	198 (45,2)	131 (47,3)	
Lokalizacija tumora	glava i vrat		165 (59,6)	/
	trup		79 (28,5)	
	ruke		13 (4,7)	
	noge		3 (1,1)	
	više lokalizacija		17 (6,1)	
Krvna grupa	A	171 (39)	102 (36,8)	0,227
	B	77 (17,6)	42 (15,2)	
	AB	33 (7,5)	33 (11,9)	
	O	157 (35,8)	100 (36,1)	
Krvna grupa	O	157 (35,8)	100 (36,1)	0,945
	non O	281 (64,2)	177 (63,9)	
Zanimanje	u zatvorenom	292 (66,7)	155 (56,0)	0,004*
	na otvorenom prostoru	146 (33,3)	122 (44,0)	
Pušenje cigareta	ne	313 (71,5)	196 (70,8)	0,866
	da	125 (28,5)	81 (29,2)	
Tip kože	I	0 (0,0)	1 (0,4)	<0,001*
	II	104 (23,7)	113 (40,8)	
	III	320 (73,1)	155 (56,0)	
	IV	14 (3,2)	8 (2,9)	
Solarni lentigo	ne	129 (29,5)	46 (16,6)	<0,001*
	da	309 (70,5)	231 (83,4)	
Aktinička keratoza	ne	394 (90,0)	224 (80,9)	<0,001*
	da	44 (10,0)	53 (19,1)	
Aktinička elastoza	ne	342 (78,1)	168 (60,6)	<0,001*
	da	96 (21,9)	109 (39,4)	
Pozitivna obiteljska anamneza	ne	414 (94,5)	257 (92,8)	0,343
	da	24 (5,5)	20 (7,2)	
Provođenje slobodnog vremena	zatvoreni prostor	61 (13,9)	26 (9,4)	0,106
	zatvoreni i otvoreni pr.	215 (49,1)	132 (47,7)	
	otvoreni prostor	162 (37,0)	119 (43,0)	
Opekline prije 20. godina života	ne	255 (58,2)	147 (53,1)	0,189
	da	183 (41,8)	130 (46,9)	
Opekline nakon 20. godina života	ne	227 (51,8)	128 (46,2)	0,146
	da	211 (48,2)	149 (53,8)	

**Fischer egzaktni ili Hi-kvadrat test; *statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

Distribucija i usporedba razlika između oboljelih od planocelularnog karcinoma i kontrolne skupine prikazana je u Tablici 4. Oboljeli su u odnosu na kontrolnu skupinu radili na otvorenom ($p < 0,001$), imali su tip kože II ($p < 0,001$), promjene na koži uzrokovane suncem - solarni lentigo ($p = 0,011$), aktiničke keratoze ($p < 0,001$), aktiničku elastozu ($p < 0,001$), imali su pozitivnu obiteljsku anamnezu za tumore kože ($p = 0,039$), provodili su slobodno vrijeme na otvorenom ($p = 0,014$) te su imali opekline od sunca prije 20. godine života ($p < 0,001$) i nakon 20. godine života ($p = 0,009$).

Prema spolu ($p = 0,212$), krvnoj grupi A, B, AB i O ($p = 0,353$), krvnoj grupi *non* O i O ($p = 0,345$) i pušenju ($p = 0,162$) nije utvrđena statistički značajna razlika.

Tablica 4. Distribucija i usporedba oboljelih od planocelularnog karcinoma i kontrolne skupine

		Kontrole N(%)	Planocelularni karcinom N(%)	P vrijednost**
Spol	ženski	240 (54,8)	45 (47,5)	0,212
	muški	198 (45,2)	50 (52,6)	
Lokalizacija tumora	glava i vrat		66 (69,5)	/
	trup		7 (7,4)	
	ruke		15 (15,8)	
	noge		4 (4,2)	
	više lokalizacija		3 (3,2)	
Krvna grupa	A	171 (39)	34 (35,8)	0,353
	B	77 (17,6)	21 (22,1)	
	AB	33 (7,5)	11 (11,6)	
	O	157 (35,8)	29 (30,5)	
Krvna grupa	O	157 (35,8)	29 (30,5)	0,345
	non O	281 (64,2)	66(69,5)	
Posao	u zatvorenom	292 (66,7)	43 (45,3)	<0,001*
	na otvorenom prostoru	146 (33,3)	52 (54,7)	
Pušenje cigareta	ne	313 (71,5)	75 (78,9)	0,162
	da	125 (28,5)	20 (21,1)	
Tip kože	I	0 (0,0)	1 (1,1)	<0,001*
	II	104 (23,7)	46 (48,4)	
	III	320 (73,1)	46 (48,4)	
	IV	14 (3,2)	2 (2,1)	
Solarni lentigo	ne	129 (29,5)	16 (16,8)	0,011*
	da	309 (70,5)	79 (83,2)	
Aktinička keratoza	ne	394 (90,0)	46 (48,4)	<0,001*
	da	44 (10,0)	49 (51,6)	
Aktinička elastoza	ne	342 (78,1)	37 (38,9)	<0,001*
	da	96 (21,9)	58 (61,1)	
Pozitivna obiteljska anamneza	ne	414 (94,5)	84 (88,4)	0,039*
	da	24 (5,5)	11 (11,6)	
Provođenje slobodnog vremena	zatvoreni prostor	61 (13,9)	6 (6,3)	0,014*
	zatvoreni i otvoreni pr.	215 (49,1)	40 (42,1)	
	otvoreni prostor	162 (37,0)	49 (51,6)	
Opekline prije 20. godina života	ne	255 (58,2)	32 (33,7)	<0,001*
	da	183 (41,8)	63 (66,3)	
Opekline nakon 20. godina života	ne	227 (51,8)	35 (36,8)	0,009*
	da	211 (48,2)	60 (63,2)	

**Fischer egzaktni ili Hi-kvadrat test; *statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

Distribucija i usporedba između oboljelih od bazocelularnog i planocelularnog karcinoma te kontrolne skupine prikazana je u Tablici 5. Oboljeli su u odnosu na kontrolnu skupinu bili češće muškog spola ($p=0,006$), radili su na otvorenom ($p=0,008$), imali su tip kože II prema FP ($p<0,001$), promjene na koži uzrokovane suncem - aktiničke keratoze ($p<0,001$), aktiničku elastozu ($p<0,001$), pozitivnu obiteljsku anamnezu za tumore kože ($p=0,027$), provodili su slobodno vrijeme na otvorenom ($p<0,001$) te su imali opekline od sunca nakon 20. godine života ($p=0,004$).

Prema krvnoj grupi A, B, AB i O ($p=0,082$), krvnoj grupi *non* O i O ($p=0,233$), pušenju ($p=0,833$), solarnom lentigu ($p=0,088$) i opeklinama od sunca prije 20. godine života ($p=0,334$) nije utvrđena statistički značajna razlika.

Tablica 5. Distribucija i usporedba oboljelih od bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i kontrolne skupine

		Kontrole N(%)	Planocelularni i bazocelularni karcinom N(%)	P vrijednost**
Spol	ženski	240 (54,8)	8 (27,6)	0,006*
	muški	198 (45,2)	21 (72,4)	
Lokalizacija tumora	glava i vrat		22 (75,9)	/
	trup		2 (6,9)	
	ruke		1 (3,4)	
	noge		4 (13,8)	
	više lokalizacija			
Krvna grupa	A	171 (39)	11 (37,9)	0,082
	B	77 (17,6)	5 (17,2)	
	AB	33 (7,5)	6 (20,7)	
	O	157 (35,8)	7 (24,1)	
Krvna grupa	O	157 (35,8)	7 (24,1)	0,233
	non O	281 (64,2)	22 (75,9)	
Posao	u zatvorenom	292 (66,7)	12 (41,4)	0,008*
	na otvorenom prostoru	146 (33,3)	17 (58,6)	
Pušenje cigareta	ne	313 (71,5)	20 (69,0)	0,833
	da	125 (28,5)	9 (31,0)	
Tip kože	I	0 (0,0)	1 (3,4)	<0,001*
	II	104 (23,7)	14 (48,3)	
	III	320 (73,1)	14 (48,3)	
	IV	14 (3,2)	0 (0,0)	
Solarni lentigo	ne	129 (29,5)	4 (13,8)	0,088
	da	309 (70,5)	25 (86,2)	
Aktinička keratoza	ne	394 (90,0)	6 (20,7)	<0,001*
	da	44 (10,0)	23 (79,3)	
Aktinička elastoza	ne	342 (78,1)	9 (31,0)	<0,001*
	da	96 (21,9)	20 (69,0)	
Pozitivna obiteljska anamneza	ne	414 (94,5)	24 (82,8)	0,027*
	da	24 (5,5)	5 (17,2)	
Provođenje slobodnog vremena	zatvoreni prostor	61 (13,9)	1 (3,4)	<0,001*
	zatvoreni i otvoreni pr.	215 (49,1)	6 (20,7)	
	otvoreni prostor	162 (37,0)	22 (75,9)	
Opekline prije 20. godine života	ne	255 (58,2)	14 (48,3)	0,334
	da	183 (41,8)	15 (51,7)	
Opekline nakon 20. godine života	ne	227 (51,8)	7 (24,1)	0,004*
	da	211 (48,2)	22 (75,9)	

**Fischer egzaktni ili Hi-kvadrat test; *statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

5.3 Distribucija i usporedba razlika (jedinica promatranja tumor)

Analizirajući razlike u pojavnosti tumora u odnosu na kontrolnu skupinu, bazocelularni karcinom je češće nastao u zanimanjima vezanim za rad na otvorenom ($p < 0,001$), kod tipa kože II prema FP ($p < 0,001$), na koži na kojoj su izražene promjene uzrokovane suncem - solarni lentigo ($p < 0,001$), aktiničke keratoze ($p < 0,001$), aktinička elastoza ($p < 0,001$), češće uz provođenje slobodnog vremena na otvorenom prostoru ($p = 0,005$), na koži koja je imala opekline od sunca prije 20. godine života ($p = 0,019$) i nakon 20. godine života ($p = 0,004$) (Tablica 6).

Prema spolu ($p = 0,137$), krvnoj grupi A, B, AB i O ($p = 0,050$), krvnoj grupi *non* O i O ($p = 0,232$), pušenju ($p = 0,755$) i obiteljskoj anamnezi za tumore kože ($p = 0,157$) nije utvrđena statistički značajna razlika (Tablica 6).

Tablica 6. Distribucija i usporedba bazocelularnog karcinoma i kontrolne skupine

		Kontrole N(%)	Bazocelularni karcinom N(%)	P vrijednost**
Spol	ženski	240 (54,8)	181 (49,3)	0,137
	muški	198 (45,2)	186 (50,7)	
Lokalizacija tumora	glava i vrat		234 (63,8)	/
	trup		107 (29,2)	
	ruke		23 (6,3)	
	noge		3 (0,8)	
Krvna grupa	A	171 (39)	141 (38,4)	0,050
	B	77 (17,6)	61 (16,6)	
	AB	33 (7,5)	49 (13,4)	
	O	157 (35,8)	116 (31,6)	
Krvna grupa	O	157 (35,8)	116 (31,6)	0,232
	non O	281 (64,2)	251 (68,4)	
Posao	u zatvorenom	292 (66,7)	192 (52,3)	<0,001*
	na otvorenom prostoru	146 (33,3)	175 (47,7)	
Pušenje cigareta	ne	313 (71,5)	258 (70,3)	0,755
	da	125 (28,5)	109 (29,7)	
Tip kože	I	0 (0)	3 (0,8)	<0,001*
	II	104 (23,7)	156 (42,5)	
	III	320 (73,1)	197 (53,7)	
	IV	14 (3,2)	11 (3,0)	
Solarni lentigo	ne	129 (29,5)	63 (17,2)	<0,001*
	da	309 (70,5)	304 (82,8)	
Aktinička keratoza	ne	394 (90)	270 (73,6)	<0,001*
	da	44 (10)	97 (26,4)	
Aktinička elastoza	ne	342 (78,1)	207 (56,4)	<0,001*
	da	96 (21,9)	160 (43,6)	
Pozitivna obiteljska anamneza	ne	414 (94,5)	337 (91,8)	0,157
	da	24 (5,5)	30 (8,2)	
Provođenje slobodnog vremena	zatvoreni prostor	61 (13,9)	33 (9,0)	0,005*
	zatvoreni i otvoreni pr.	215 (49,1)	160 (43,6)	
	otvoreni prostor	162 (37)	174 (47,4)	
Opekline prije 20. godine života	ne	255 (58,2)	183 (49,9)	0,019*
	da	183 (41,8)	184 (50,1)	
Opekline nakon 20. godine života	ne	227 (51,8)	152 (41,4)	0,004*
	da	211 (48,2)	215 (58,6)	

**Fischer egzaktni ili HI-kvadrat test; *statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

Analizirajući razlike u pojavnosti tumora u odnosu na kontrolnu skupinu, planocelularni karcinom je češće nastao u muškaraca ($p=0,003$), zanimanjima vezanim za rad na otvorenom ($p<0,001$), tipu kože II prema FP ($p<0,001$), na koži na kojoj su izražene promjene uzrokovane suncem - solarni lentigo ($p=0,002$), aktiničke keratoze ($p<0,001$), aktinička elastoza ($p<0,001$), češće uz pozitivnu obiteljsku anamnezu za tumore kože ($p=0,001$), provođenje slobodnog vremena na otvorenom ($p<0,001$) te na koži koja je imala opekline od sunca prije 20. godine života ($p<0,001$) i nakon 20. godine života ($p<0,001$) (Tablica 7).

Prema krvnoj grupi A, B, AB i O ($p=0,081$), krvnoj grupi *non* O i O ($p=0,193$) te pušenju ($p=0,201$) nije utvrđena statistički značajna razlika (Tablica 7).

Tablica 7. Distribucija i usporedba planocelularnog karcinoma i kontrolne skupine

		Kontrole N(%)	Planocelularni karcinom N(%)	P vrijednost**
Spol	ženski	240 (54,8)	60 (40,5)	0,003*
	muški	198 (45,2)	88 (59,5)	
Lokalizacija tumora	glava i vrat		104 (70,3)	/
	trup		15 (10,1)	
	ruke		24 (16,2)	
	noge		5 (3,4)	
Krvna grupa	A	171 (39)	55 (37,2)	0,081
	B	77 (17,6)	28 (18,9)	
	AB	33 (7,5)	21 (14,2)	
	O	157 (35,8)	44 (29,7)	
Krvna grupa	O	157 (35,8)	44 (29,7)	0,193
	non O	281 (64,2)	104 (70,3)	
Posao	u zatvorenom	292 (66,7)	59 (39,9)	<0,001*
	na otvorenom prostoru	146 (33,3)	89 (60,1)	
Pušenje cigareta	ne	313 (71,5)	114 (77,0)	0,201
	da	125 (28,5)	34 (23,0)	
Tip kože	I	0 (0)	3 (2,0)	<0,001*
	II	104 (23,7)	72 (48,6)	
	III	320 (73,1)	71 (48,0)	
	IV	14 (3,2)	2 (1,4)	
Solarni lentigo	ne	129 (29,5)	25 (16,9)	0,002*
	da	309 (70,5)	123 (83,1)	
Aktinička keratoza	ne	394 (90)	60 (40,5)	<0,001*
	da	44 (10)	88 (59,5)	
Aktinička elastoza	ne	342 (78,1)	48 (32,4)	<0,001*
	da	96 (21,9)	100 (67,6)	
Pozitivna obiteljska anamneza	ne	414 (94,5)	126 (85,1)	0,001*
	da	24 (5,5)	22 (14,9)	
Provođenje slobodnog vremena	zatvoreni prostor	61 (13,9)	8 (5,4)	<0,001*
	zatvoreni i otvoreni pr.	215 (49,1)	51 (34,5)	
	otvoreni prostor	162 (37)	89 (60,1)	
Opekline prije 20. godine života	ne	255 (58,2)	51 (34,5)	<0,001*
	da	183 (41,8)	97 (65,5)	
Opekline nakon 20. godine života	ne	227 (51,8)	44 (29,7)	<0,001*
	da	211 (48,2)	104 (70,3)	

**Fischer egzaktni ili HI-kvadrat test; *statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

Analizirajući distribuciju krvnih grupa slučajeva i kontrolne skupine, zamjetno je da osobe koje imaju AB krvnu grupu imaju više oboljelih u odnosu na ostale krvne grupe (Tablica 3-5) te da se tumori dvostruko češće pojavljuju kod AB krvne grupe (Tablica 6 i 7), iako dobiveni rezultat nije bio statistički značajan.

5.4 Logistička regresija - bazocelularni karcinom

Značajni prediktori za bazocelularni karcinom bili su:

- dob: OR=1,03; 95% CI=1,02-1,05
- posao na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: OR=1,82; 95% CI=1,37-2,42
- krvna grupa AB u odnosu na O: OR=2,01; 95% CI=1,22-3,32
- tip kože II u odnosu na III prema FP: OR=2,43; 95% CI=1,78-3,22
- promjene na koži uzrokovane suncem: solarni lentigo: OR=2,01; 95% CI=1,43-2,83
aktinička keratoza OR=3,22; 95% CI=2,18-4,74
aktinička elastoza OR=2,75; 95% CI=2,03-3,74
- slobodno vrijeme na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: OR=1,99; 95% CI=1,24-3,19
- opekline od sunca prije 20. godine života: OR=1,40; 95% CI=1,06-1,85
- opekline od sunca nakon 20. godine života: OR=1,52; 95% CI=1,15-2,01 (Tablica 8).

Tablica 8. Rezultati univarijantne logističke regresije za ishod bazocelularni karcinom

Karakteristika	OR	95%CI(OR)	AOR**	95%CI(AOR)
Spol (M vs. Ž)	1,25	0,94-1,63	/	/
Dob (godina)	1,03*	1,02-1,05	/	/
Posao (na otvorenom vs. zatvoren prostor)	1,82*	1,37-2,42	1,49*	1,10-2,01
Krvna grupa (A vs. O)	1,12	0,80-1,55	1,12	0,80-1,56
Krvna grupa (B vs. O)	1,07	0,71-1,62	1,07	0,71-1,64
Krvna grupa (AB vs. O)	2,01*	1,22-3,32	2,05*	1,23-3,41
Krvna grupa (non O vs. O)	1,21	0,91-1,62	1,22	0,90-1,64
Pušenje cigareta	1,06	0,78-1,44	1,22	0,88-1,69
Tip kože II vs. III	2,43*	1,78-3,22	2,38*	1,72-3,22
Tip kože II vs. IV	1,92	0,84-4,34	1,78	0,76-4,16
Solarni lentigo	2,01*	1,43-2,83	1,64*	1,14-2,36
Aktinička keratoza	3,22*	2,18-4,74	2,50*	1,65-3,80
Aktinička elastoza	2,75*	2,03-3,74	2,25*	1,62-3,13
Pozitivna obiteljska anamneza	1,54	0,88-2,68	1,55	0,88-2,73
Slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom vs. zatvoren prostor	1,38	0,86-2,20	1,50	0,93-2,43
Slobodno vrijeme na otvorenom vs. zatvoren prostor	1,99*	1,24-3,19	1,96*	1,20-3,18
Opekline prije 20. godine života	1,40*	1,06-1,85	1,41*	1,06-1,87
Opekline nakon 20. godine života	1,52*	1,15-2,01	1,44*	1,08-1,91

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$; **OR standardiziran za dob i spol

U rezultatima dobivenim u multiploj logističkoj regresiji, značajni prediktori za bazocelularni karcinom bili su:

- krvna grupa AB u odnosu na O: AOR=2,66; 95% CI=1,54-4,59

- tip kože II u odnosu na III prema FP: AOR=2,17; 95% CI=1,53-3,03

- promjene na koži uzrokovane suncem: solarni lentigo: AOR=1,95; 95% CI=1,32-2,90

aktinička elastoza AOR=1,64; 95% CI=1,11-2,43

- slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor:

AOR=1,68; 95% CI=1,01-2,82 (Tablica 9).

Tablica 9. Rezultati multiple logističke regresije za ishod bazocelularni karcinom

Karakteristika	AOR	95%CI(OR)
Spol (M vs. Ž)	1,08	0,8-1,49
Dob (godina)	1,01	0,99-1,03
Posao (na otvorenom vs. zatvoren prostor)	1,20	0,85-1,69
Krvna grupa (A vs. O)	1,24	0,87-1,77
Krvna grupa (B vs. O)	1,06	0,68-1,66
Krvna grupa (AB vs. O)	2,66*	1,54-4,59
Pušenje cigareta	1,35	0,95-1,92
Tip kože II vs. III	2,17*	1,53-3,03
Tip kože II vs. IV	1,36	0,56-3,33
Solarni lentigo	1,95*	1,32-2,90
Aktinička keratoza	1,60	0,99-2,56
Aktinička elastoza	1,64*	1,11-2,43
Pozitivna obiteljska anamneza	1,43	0,77-2,63
Slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom vs. zatvoren prostor	1,68*	1,01-2,82
Slobodno vrijeme na otvorenom vs. zatvoren prostor	1,68	0,99-2,85
Opekline prije 20. godine života	1,14	0,82-1,59
Opekline nakon 20. godine života	1,18	0,85-1,64

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

5.5 Logistička regresija - planocelularni karcinom

Značajni prediktori za planocelularni karcinom bili su:

- spol (M u odnosu na Ž): OR=1,78; 95%CI=1,21-2,56
- dob: OR=1,09; 95% CI=1,07-1,11
- posao na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: OR=3,00; 95%CI=2,04-4,42
- krvna grupa AB u odnosu na O: OR=2,27; 95%CI=1,18-4,34
- tip kože II u odnosu na III prema FP: OR=3,12; 95%CI=2,08-4,54
- tip kože II u odnosu na IV prema FP: OR=4,76; 95%CI=1,06-20,0
- promjene na koži uzrokovane suncem: solarni lentigo: OR=2,00; 95%CI=1,24-3,23
aktinička keratoza OR=13,05; 95%CI=8,28-20,6
aktinička elastoza OR=7,20; 95%CI=4,76-10,9
- pozitivna obiteljska anamneza: OR=3,09; 95%CI=1,67-5,69
- slobodno vrijeme na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: OR=4,09; 95%CI=1,87-8,95
- opekline od sunca prije 20. godine života: OR=2,65; 95%CI=1,79-3,91
- opekline od sunca nakon 20. godine života: OR=2,55; 95%CI=1,71-3,82 (Tablica 10).

Tablica 10. Rezultati univarijantne logističke regresije za ishod planocelularni karcinom

Karakteristika	OR	95%CI(OR)	AOR**	95%CI(AOR)
Spol (M vs. Ž)	1,78*	1,21-2,56	/	/
Dob (godina)	1,09*	1,07-1,11	/	/
Posao (na otvorenom vs. zatvoren prostor)	3,00*	2,04-4,42	1,89*	1,24-2,88
Krvna grupa (A vs. O)	1,20	0,76-1,90	1,20	0,73-1,96
Krvna grupa (B vs. O)	1,36	0,78-2,36	1,46	0,80-2,65
Krvna grupa (AB vs. O)	2,27*	1,18-4,34	2,34*	1,13-4,84
Krvna grupa (non O vs. O)	1,37	0,91-2,06	1,40	0,90-2,17
Pušenje cigareta	0,77	0,50-1,19	1,04	0,64-1,72
Tip kože II vs. III	3,12*	2,08-4,54	3,12*	2,04-4,76
Tip kože II vs. IV	4,76*	1,06-20,0	5,55*	1,13-25,0
Solarni lentigo	2,00*	1,24-3,23	1,12	0,66-1,90
Aktinička keratoza	13,05*	8,28-20,6	8,66*	5,29-14,2
Aktinička elastoza	7,20*	4,76-10,9	4,30*	2,75-6,73
Pozitivna obiteljska anamneza	3,09*	1,67-5,69	4,92*	2,46-9,82
Slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom vs. zatvoren prostor	1,77	0,80-3,94	2,10	0,89-4,91
Slobodno vrijeme na otvorenom vs. zatvoren prostor	4,09*	1,87-8,95	4,15*	1,80-9,55
Opekline prije 20. godine života	2,65*	1,79-3,91	2,79*	1,81-4,28
Opekline nakon 20. godine života	2,55*	1,71-3,82	2,15*	1,40-3,31

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$; **OR standardiziran za dob i spol

U rezultatima dobivenim u multiploj logističkoj regresiji, značajni prediktori za planocelularni karcinom bili su:

- spol (M u odnosu na Ž): AOR=1,88; 95%CI=1,11-3,22
- dob (godina): AOR=1,05; 95%CI=1,02-1,08
- krvna grupa AB u odnosu na O: AOR=2,58; 95%CI=1,10-6,11
- promjene na koži uzrokovane suncem: aktinička keratoza: AOR=5,94; 95%CI=3,33-10,6
aktinička elastoza: AOR=2,13; 95%CI=1,23-3,69
- pozitivna obiteljska anamneza za tumore kože: AOR=3,37; 95%CI=1,51-7,49
- opekline od sunca prije 20. godine života: AOR=2,13; 95%CI=1,23-3,70 (Tablica 11).

Tablica 11. Rezultati multiple logističke regresije za ishod planocelularni karcinom

Karakteristika	AOR	95%CI(OR)
Spol (M vs. Ž)	1,88*	1,11-3,22
Dob (godina)	1,05*	1,02-1,08
Posao (na otvorenom vs. zatvoren prostor)	1,21	0,72-2,04
Krvna grupa (A vs. O)	1,27	0,71-2,27
Krvna grupa (B vs. O)	1,52	0,74-3,14
Krvna grupa (AB vs. O)	2,58*	1,10-6,11
Pušenje cigareta	0,88	0,49-1,59
Tip kože II vs. III	1,28	0,74-2,22
Tip kože II vs. IV	1,69	0,27-11,11
Solarni lentigo	0,89	0,47-1,68
Aktinička keratoza	5,94*	3,33-10,6
Aktinička elastoza	2,13*	1,23-3,69
Pozitivna obiteljska anamneza	3,37*	1,51-7,49
Slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom vs. zatvoren prostor	1,08	0,42-2,81
Slobodno vrijeme na otvorenom vs. zatvoren prostor	1,66	0,64-4,30
Opekline prije 20. godine života	2,13*	1,23-3,70
Opekline nakon 20. godine života	1,10	0,63-1,91

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

Bez obzira na dob te na sve faktore rizika nije uočena statistički značajna šansa za pojavu planocelularnog karcinoma kod krvne grupe A u odnosu na O (¹OR=1,18; 95%CI=0,73-1,92; ²OR=1,27; 95%CI=0,71-2,27; krvne grupe B u odnosu na O (¹OR=1,35, 95%CI=0,75-2,43; ²OR=1,52; 95%CI=0,74-3,14) te krvne grupe *non* O u odnosu na O (¹OR=1,38; 95%CI=0,89-2,13; ²OR=1,47; 95%CI=0,87-2,49) (Tablica 12).

Bez obzira na dob te na sve faktore rizika nije uočena statistički značajna šansa za pojavu bazocelularnog karcinoma kod krvne grupe A u odnosu na O (¹OR=1,01; 95%CI=0,79-1,54; ²OR=1,24; 95%CI=0,87-1,77); krvne grupe B u odnosu na O (¹OR=1,06; 95%CI=0,70-1,62; ²OR=1,06, 95%CI=0,68-1,66) te krvne grupe *non* O u odnosu na O (¹OR=1,21; 95%CI=0,89-1,63; ²OR=1,33; 95%CI=0,97-1,83) (Tablica 12).

Bez obzira na dob te na sve faktore rizika, šansa za pojavu planocelularnog karcinoma je veća kod krvne grupe AB u odnosu na krvnu grupu O (¹OR=2,60; 95%CI=1,29-5,25; ²OR=2,58; 95%CI=1,10-6,11) (Tablica 12).

Bez obzira na dob te na sve faktore rizika, šansa za pojavu bazocelularnog karcinoma je veća kod krvne grupe AB u odnosu na krvnu grupu O (¹OR=2,10; 95%CI=1,25-3,48; ²OR=2,66; 95%CI=1,54-4,59) (Tablica 12).

Tablica 12. OR standardiziran za dob i za ostale istraživane čimbenike rizika s pripadajućim 95% intervalima pouzdanosti za NMSCs prema krvnoj grupi

	O	A	B	AB	A, B, AB (<i>non</i> O)
planocelularni¹	1,00 (ref)	1,18 (0,73-1,92)	1,35 (0,75-2,43)	2,60* (1,29-5,25)	1,38 (0,89-2,13)
planocelularni²	1,00(ref)	1,27 (0,71-2,27)	1,52 (0,74-3,14)	2,58* (1,10-6,11)	1,47 (0,87-2,49)
bazocelularni¹	1,00 (ref)	1,01 (0,79-1,54)	1,06 (0,70-1,62)	2,10* (1,25-3,48)	1,21 (0,89-1,63)
bazocelularni²	1,00 (ref)	1,24 (0,87-1,77)	1,06 (0,68-1,66)	2,66* (1,54-4,59)	1,33 (0,97-1,83)

¹OR standardiziran za dob, ²OR standardiziran za sve faktore rizika, *statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

Zbog veće šanse za pojavu NMSCs kod krvne grupe AB u odnosu na krvnu grupu O, provedena je dodatna analiza jakosti povezanosti faktora rizika za pojavu NMSCs, uz pretpostavku da pripadnost AB krvnoj grupi u odnosu na *non* AB krvnu grupu nosi veću šansu za pojavu NMSCs. Kako i bazocelularni i planocelularni karcinom imaju iste faktore rizika i podjednake omjere šansi (Tablica 8-12) analizirani su u istoj skupini, kao NMSCs.

5.6 Logistička regresija - NMSCs

Značajni prediktori za NMSCs u univarijantnoj logističkoj regresiji bili su:

- spol (M u odnosu na Ž): OR=1,36; 95%CI=1,06-1,78
- dob: OR=1,05; 95%CI=1,03-1,06
- posao na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: OR=2,1; 95%CI=1,62-2,74
- krvna grupa AB u odnosu na *non* AB: OR=1,93; 95%CI=1,25-2,98
- tip kože II u odnosu na III prema FP: OR=2,63; 95%CI=1,96-3,44
- tip kože II u odnosu na IV prema FP: OR=2,38; 95%CI=1,07-5,26
- promjene na koži uzrokovane suncem: solarni lentigo: OR=2,03; 95%CI= 1,49-2,76
aktinička keratoza OR=5,02; 95%CI=3,5-7,19
aktinička elastoza OR=3,63; 95%CI=2,73-4,83
- pozitivna obiteljska anamneza: OR=1,94; 95%CI=1,17-3,2
- slobodno vrijeme na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: OR=2,42; 95%CI=1,55-3,76
- opekline od sunca prije 20. godine života: OR=1,67; 95%CI=1,29-2,16
- opekline od sunca nakon 20. godine života: OR=1,75; 95%CI=1,35-2,27 (Tablica 13).

Tablica 13. Rezultati univarijantne logističke regresije za ishod NMSCs

Karakteristika	OR	95%CI(OR)	AOR**	95%CI(AOR)
Spol (M vs. Ž)	1,36*	1,06-1,78	/	/
Dob (godina)	1,05*	1,03-1,06	/	/
Posao (na otvorenom vs. zatvoren prostor)	2,1*	1,62-2,74	1,61*	1,22-2,13
Krvna grupa (AB vs. non AB)	1,93*	1,25-2,98	1,96*	1,25-3,08
Pušenje cigareta	0,96	0,73-1,28	1,15	0,85-1,57
Tip kože II vs. III	2,63*	1,96-3,44	2,5*	1,85-3,33
Tip kože II vs. IV	2,38*	1,07-5,26	2,04	0,95-4,76
Solarni lentigo	2,03*	1,49-2,76	1,5*	1,07-2,09
Aktinička keratoza	5,02*	3,5-7,19	3,66*	2,49-5,37
Aktinička elastoza	3,63*	2,73-4,83	2,7*	1,98-3,67
Pozitivna obiteljska anamneza	1,94*	1,17-3,2	2,07*	1,23-3,46
Slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom vs. zatvoren prostor	1,46	0,94-2,26	1,6*	1,02-2,53
Slobodno vrijeme na otvorenom vs. zatvoren prostor	2,42*	1,55-3,76	2,31*	1,46-3,66
Opekline prije 20. godine života	1,67*	1,29-2,16	1,65*	1,26-2,16
Opekline nakon 20. godine života	1,75*	1,35-2,27	1,6*	1,22-2,09

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$; **OR standardiziran za dob i spol

U rezultatima dobivenim u multiploj logističkoj regresiji, značajni prediktori za NMSCs bili su:

- dob (godina): AOR=1,02; 95%CI=1,01-1,04
 - krvna grupa AB u odnosu na *non* AB: AOR=2,28; 95%CI=1,41-3,69
 - tip kože II u odnosu na III prema FP: AOR=1,96; 95%CI=1,40-2,72
 - promjene na koži uzrokovane suncem: solarni lentigo: AOR=1,66; 95%CI=1,15-2,39
 aktinička keratoza: AOR=2,34; 95%CI=1,52-3,58
 aktinička elastoza: AOR=1,64; 95%CI=1,15-2,36
 - slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor:
 AOR=1,64; 95%CI=1,01-2,66
 - slobodno vrijeme na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: AOR=1,73; 95%CI=1,05-2,85
- (Tablica 14).

Tablica 14. Rezultati multiple logističke regresije za ishod NMSCs

Karakteristika	AOR	95%CI(OR)
Spol (M vs. Ž)	1,17	0,86-1,58
Dob (godina)	1,02*	1,01-1,04
Posao (na otvorenom vs. zatvorenom)	1,21	0,88-1,67
Krvna grupa (AB vs. <i>non</i> AB)	2,28*	1,41-3,69
Pušenje cigareta	1,25	0,9-1,74
Tip kože II vs. III	1,96*	1,40-2,72
Tip kože II vs. IV	1,29	0,55-3,03
Solarni lentigo	1,66*	1,15-2,39
Aktinička keratoza	2,34*	1,52-3,58
Aktinička elastoza	1,64*	1,15-2,36
Pozitivna obiteljska anamneza	1,62	0,93-2,84
Slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom vs. zatvoren prostor	1,64*	1,01-2,66
Slobodno vrijeme na otvorenom vs. zatvoren prostor	1,73*	1,05-2,85
Opekline prije 20. godine života	1,27	0,93-1,75
Opekline nakon 20. godine života	1,22	0,89-1,67

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

5.7 Logistički model - NMSCs

U logističkom modelu značajni prediktori za NMSCs bili su:

- dob (godina): AOR=1,02; 95%CI=1,01-1,03
- krvna grupa AB u odnosu na *non* AB: AOR=2,36; 95%CI=1,47-3,8
- tip kože II u odnosu na III prema FP: AOR=2,0; 95%CI=1,44-2,72
- promjene na koži uzrokovane suncem: solarni lentigo: AOR=1,64; 95%CI=1,15-2,35
 aktinička keratoza: AOR=2,32; 95%CI=1,52-3,54
 aktinička elastoza: AOR=1,72; 95%CI=1,21-2,44
- slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor:
 AOR=1,65; 95% CI=1,02-2,67
- slobodno vrijeme na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor: AOR=1,88; 95%CI=1,15-3,07
- opekline od sunca prije 20. godine života: AOR=1,12; 95%CI=1,06-1,9 (Tablica 15).

Tablica 15. Logistički model za NMSCs

Karakteristika	AOR	95%CI(OR)
Spol (M vs. Ž)	1,23	0,92-1,66
Dob (godina)	1,02*	1,01-1,03
Krvna grupa (AB vs. <i>non</i> AB)	2,36*	1,47-3,8
Tip kože II vs. III	2,0*	1,44-2,72
Tip kože II vs. IV	1,35	0,58-3,12
Solarni lentigo	1,64*	1,15-2,35
Aktinička keratoza	2,32*	1,52-3,54
Aktinička elastoza	1,72*	1,21-2,44
Slobodno vrijeme u zatvorenom i otvorenom vs. zatvoren prostor	1,65*	1,02-2,67
Slobodno vrijeme na otvorenom vs. zatvoren prostor	1,88*	1,15-3,07
Opekline prije 20. godine života	1,12*	1,06-1,9

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$

6 RASPRAVA

NMSCs su najčešći zloćudni tumori u osoba bijele rase. Njihovo značenje u okvirima javnozdravstvenog problema je veliko, jer incidencija NMSCs u svijetu raste, a troškovi liječenja su veliki (15,16). Zanemareni tumori, naročito u području glave i vrata, uzrokuju opsežne mutilacije što zahtijeva i opsežne plastičnorekonstruktivne zahvate, duži oporavak bolesnika, upitan estetski rezultat i u konačnici utječe na prognozu bolesti.

Razlozi pojave zloćudnih bolesti te njihova povezanost s potencijalnim rizičnim čimbenicima neprekidno se istražuju. Zapažanja da u određenim populacijama ljudi češće obolijevaju od određenih bolesti, dok su u drugim populacijama na te iste bolesti otporni, navela su znanstvenike na razmišljanje da se navedena pojava ne može tumačiti samo uvjetima sredine u kojoj ljudi žive, nego i nekim drugim čimbenicima koji bi mogli utjecati na pojavu bolesti. Tako je počelo razdoblje istraživanja povezanosti krvnih grupa s pojavom zloćudnih bolesti, zaraznih bolesti te bolesti srca i krvnih žila.

Najčešća pitanja koja upućujemo bolesnicima oboljelima od NMSCs odnose se na izloženost UV zračenju, opekline od sunca te pojavu zloćudnog tumora kože u obitelji, najčešće pri tom misleći na NMSCs i melanom. Kako u radu susrećemo bolesnike koji za vrijeme života i nisu pretjerano bili izloženi suncu, a koji su oboljeli od NMSCs, razvila se ideja da se u našoj ciljnoj populaciji pokuša istražiti moguća povezanost krvne grupe s pojavom NMSCs te je uslijedilo prvo ovakvo istraživanje u Hrvatskoj. U radu smo se ograničili na jedno područje Hrvatske, Međimursku županiju, kako bi izbjegli utjecaj različitih geografskih područja na rezultate rada, misleći pritom ponajviše na utjecaj UV zračenja. Međimurska županija je najsjevernija županija u Hrvatskoj, u kojoj prema zadnjem popisu stanovništva iz 2011. godine, živi 113 804 stanovnika, od toga 55 601 muškarac i 58 203 žene (157). Uvjet za uključivanje ispitanika u istraživanje bio je da najmanje dvadeset godina žive u Međimurskoj županiji, jer period latencije za pojavu NMSCs iznosi dvadeset i više godina (153).

Kako se antigeni A i B, ABO sustava krvnih grupa, ne nalaze samo na membrani eritrocita, nego i na površini mnogih epitelih stanica, uključujući i kožu, imali smo znanstvenu podlogu za dizajniranje i provođenje ovog istraživanja. Pritom smo uzeli u obzir utjecaj do danas poznatih čimbenika koji povećavaju šansu za pojavu NMSCs.

6.1 Lokalizacija tumora

Najčešća lokalizacija bazocelularnog karcinoma bila je u području glave i vrata (63,8%), zatim na trupu (29,2%), rukama (6,3%) i nogama (0,8%), što je sukladno dosadašnjim spoznajama (10,12, 20,21). Glava i vrat su do danas poznate najčešće lokalizacije bazocelularnog karcinoma, što je vjerojatno posljedica kroničnog utjecaja UV zračenja na pojavu tumora. Lokalizacija na trupu je druga najčešća lokalizacija bazocelularnog karcinoma u naših bolesnika, koju možemo shvatiti i kao posljedicu intermitentne izloženosti UV zračenju. Možemo pretpostaviti da je trup bio izložen djelovanju UV zračenja, jer nije bio zaštićen odjećom, a upitna je i primjena preparata za zaštitu od sunca. Stoga je naglasak na zaštiti od sunca ne samo preparatima s UV zaštitom, nego i odjećom. Rezultat upućuje da bazocelularni karcinom nastaje i zbog kronične i intermitentne izloženosti UV zračenju.

Većina planocelularnih karcinoma bila je lokalizirana u području glave i vrata (70,3%), zatim na rukama (16,2%), trupu (10,1%) i nogama (3,4%). Lokalizacija na ruci bila je druga najčešća lokalizacija planocelularnog karcinoma što se može, uz lokalizaciju na glavi i vratu, objasniti kroničnim, kumulativnim učinkom UV zračenja. Rezultati su u skladu s dosadašnjim spoznajama (11,13,19,21). Stoga je naglasak na zaštiti od UV zračenja kao jednoj od mjera prevencije obolijevanja od planocelularnog karcinoma kože.

6.2 Dob i spol

Raspon dobi oboljelih od bazocelularnog karcinoma bio je 32-90 godina života, medijan dobi 66 godina, što je u skladu s već poznatom činjenicom da se bazocelularni karcinom najčešće pojavljuje nakon 60. godine života (10,20,21,154,158). Raspon dobi oboljelih od planocelularnog karcinoma bio je 46-88 godina, medijan dobi 71 godina, što je sukladno rezultatima drugih autora (159). U bolesnika koji su imali i bazocelularni i planocelularni karcinom raspon dobi bio je 46-87 godina, medijan dobi 73 godine. Kako u ovih bolesnika nismo analizirali u kojoj su životnoj dobi dobili pojedini tumor, ne možemo općenito govoriti o većoj pojavnosti histološki različitih tumora nakon i/ili u određenoj životnoj dobi.

Dob povećava šansu za bazocelularni karcinom 1,03 puta, te 1,09 puta za planocelularni karcinom (univarijantna logistička regresija). Kako OR označava promjenu šansi kad se dob poveća za jednu godinu, možemo reći da dob veća za jednu godinu povećava šansu za bazocelularni i planocelularni karcinom, odnosno da starija životna dob nosi veću šansu za pojavu oba tumora, jer se starenjem

akumuliraju oštećenja nastala UV zračenjem. Period latencije od oštećenja do pojave tumora može iznositi 20-50 godina (153).

U multiploj logističkoj regresiji gubi se povezanost dobi s bazocelularnim karcinomom, ali povezanost dobi s planocelularnim karcinomom ostaje statistički značajna, te 1,05 puta nosi veću šansu za njegovu pojavu.

Muškarci češće oboljevaju od NMSCs, jer u odnosu na žene, češće rade u zanimanjima vezanim za rad na otvorenom. Podaci u literaturi upućuju da se razlike prema spolu sve više smanjuju (20-22, 160). U našem istraživanju nije potvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti bazocelularnog karcinoma prema spolu, kao niti njihova međusobna povezanost. Tumor je nastao u 49,3% žena i 50,7% muškaraca, što nije bilo statistički značajno. Rezultat bi se mogao objasniti time što se u našoj ispitivanoj populaciji i žene bave poljoprivredom, imaju vrtove i uređuju okućnice te možemo pretpostaviti da su i u slobodno vrijeme izložene suncu. Drugo moguće objašnjenje odnosi se na podatak da u Međimurskoj županiji, prema zadnjem popisu stanovništva iz 2011. godine, živi veći broj žena nego muškaraca u dobi 60-95 i više godina života. Prema našim rezultatima raspon dobi oboljelih bio je 32-90 godina, medijan dobi 66 godina, što bi moglo objasniti razlog obolijevanja većeg broja žena.

Planocelularni karcinom je češće nastao u muškaraca u odnosu na žene, što je bilo statistički značajno. Rezultat je sukladan dosadašnjim spoznajama prema kojima je planocelularni karcinom češći u muškog spola (11,13,22). Muškarci imaju 1,78 puta veću šansu za pojavu planocelularnog karcinoma u odnosu na žene (univarijantna logistička regresija), što se podacima iz literature može objasniti češćom lokalizacijom tumora na uskama, vlasištu, vratu i donjoj usni u muškaraca u odnosu na žene (22). Razlog tome je vjerojatno kratko ošišana kosa od djetinjstva i androgena alopecija zbog koje su uške, vlasište i vrat izloženiji suncu. Zbog istog razloga su i aktiničke keratoze iz kojih može nastati invazivni planocelularni karcinom, češće lokalizirane u vlasištu muškaraca (161). U rezultatima multiple logističke regresije ta šansa je 1,88 puta veća u muškaraca u odnosu na žene. Dosadašnje spoznaje govore i da je primjena sredstava za zaštitu od sunca i odgovornijeg ponašanja na suncu primjerenija ženskom spolu (162). Muškarci često potcjenjuju opasnost od suncu nezaštićenih područja kože te stoga češće imaju opekline od sunca (162). U našem istraživanju nismo imali podatak o primjeni krema za zaštitu od sunca, zaštitne odjeće, pokrivala za glavu i naočala, no možemo pretpostaviti da je njihovo nekorištenje moguć razlog obolijevanja većeg broja muškaraca u odnosu na žene.

6.3 Ultraljubičasto zračenje

UV zračenje je, prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka klasificirano u grupu I, sigurnog ljudskog karcinogena (163). Patofiziološki mehanizmi karcinogeneze uključuju direktno oštećenje stanične DNK, nemogućnost popravaka oštećenja DNK te kočenje imunološkog odgovora u koži (24-30).

6.3.1 Profesionalna izloženost UV zračenju

Termin „radnici na otvorenom“ definiran je na različite načine u literaturi, no većina autora govori o osobama koje su više od tri sata tijekom dnevnog radnog vremena izložene UV zračenju (164). Takve osobe prime veću dnevnu dozu UV zračenja od dozvoljene, u odnosu na one koje rade u zatvorenom prostoru (164). U našem istraživanju bazocelularni karcinom je češće nastao uz profesionalnu izloženost UV zračenju, koja u univarijantnoj logističkoj regresiji 1,82 puta povećava šansu za pojavu tumora. Planocelularni karcinom je također češće nastao na koži koja je profesionalno bila izložena UV zračenju, zbog čega je šansa za pojavu tumora 3,00 puta veća (univarijantna logistička regresija). Profesionalna izloženost UV zračenju smatra se kroničnom izloženošću te kumulativnim učinkom UV zračenja na oštećenja stanične DNK zbog kojih mogu nastati NMSCs (24-34,36-39,164-166). Podaci u literaturi o povezanosti bazocelularnog karcinoma i profesionalne izloženosti UV zračenju nisu konzistentni. Manji broj istraživanja upućuje na povezanost, dok većina ukazuje da nema značajne povezanosti (165). U našem istraživanju, u multiploj analizi se izgubila povezanost profesionalne izloženosti UV zračenju i bazocelularnog karcinoma, ali se značajnim pokazao rezultat slobodnog vremena podjednako provedenog u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor, kojeg možemo objasniti intermitentnom izloženošću UV zračenju naših bolesnika, koja povećava šansu za pojavu tumora, što je u skladu s podacima iz literature (25).

Povezanost između profesionalne izloženosti UV zračenju i planocelularnog karcinoma je konzistentnije dokumentirana u epidemiološkim istraživanjima koja ukazuju da je rizik za planocelularni karcinom veći zbog dugotrajne profesionalne, odnosno kumulativne izloženosti (25, 27,167,168). Danas se smatra da su ispunjeni kriteriji prema kojima se planocelularni karcinom kože može proglasiti profesionalnom bolešću (165,166). Stoga je naglasak na zaštiti od sunca, kao temeljnoj mjeri prevencije NMSCs u osoba koje su profesionalno izložene UV zračenju, a koja podrazumijeva primjenu preparata za zaštitu od UVA i UVB zraka, kao i nošenje zaštitne odjeće, pokrivala za glavu te sunčanih naočala. Preporučena mjera bila bi i izbjegavanje izlaganja suncu za

vrijeme visokog dnevnog indeksa UV zračenja. Razmatranje planocelularnog karcinoma kože u svjetlu profesionalne bolesti značilo bi i obavezu poslodavcu na preraspodjelu radnog vremena te, u sklopu zaštite na radu, i nabavu preparata za zaštitu od sunca.

U ovom istraživanju nije utvrđena povezanost planocelularnog karcinoma s profesionalnom izloženosti UV zračenju u multiploj analizi, kao niti povezanost tumora i slobodnog vremena provedenog na otvorenom. Utvrdili smo značajnu povezanost opekline od sunca prije 20. godine života, kao vrlo osjetljivog perioda za inicijaciju oštećenja kože te aktiničkih keratoza i aktiničke elastoze kao simptoma izrazitog solarnog oštećenja. Stoga bi rezultat mogao govoriti da, bez obzira na koji je način došlo do solarnog oštećenja kože, jasni simptomi na koži koji upućuju na to oštećenje, govore u prilog kroničnog, kumulativnog učinka UV zračenja na pojavu planocelularnog karcinoma.

6.3.2 Izloženost UV zračenju u slobodno vrijeme

Izloženost UV zračenju u slobodno vrijeme povećava šansu za pojavu NMSCs u naših bolesnika. Često se pod tim podrazumijava intermitentna izloženost UV zračenju čija je povezanost s bazocelularnim karcinomom opisana u literaturi (25). Međutim, slobodno vrijeme provedeno na otvorenom se u naših bolesnika može shvatiti kao kronična izloženost UV zračenju, jer su se naši bolesnici bavili poljoprivredom. Kako su radovi na poljoprivredi intenzivni u periodu od travnja do listopada, što je razdoblje od sedam mjeseci, navedeni period gotovo da možemo razmatrati i u okvirima profesionalne izloženosti UV zračenju, koja je mogla utjecati na pojavu bazocelularnog i planocelularnog karcinoma u naših bolesnika. Život u ruralnom području je povezan s profesionalnom izloženosti UV zračenju te oskudnijom informiranosti o štetnosti i posljedicama opekline od sunca (159).

Slobodno vrijeme provedeno na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor u univarijantnoj logističkoj regresiji povećava šansu za bazocelularni karcinom 1,99 puta te 4,09 puta za planocelularni karcinom. U multiploj regresiji se taj učinak gubi za oba tumora, ali dominira povezanost bazocelularnog karcinoma i intermitentne izloženosti UV zračenju (slobodnog vremena podjednako provedenog u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor), kojem bi u prilog govorila druga najčešća lokalizacija bazocelularnog karcinoma na trupu naših bolesnika. U literaturi se navodi da je bazocelularni karcinom više povezan s intermitentnim izlaganjem UV zračenju, naročito u djetinjstvu i adolescenciji, nego s kumulativnom izloženosti tijekom života (25). Podatak da se bazocelularni karcinom rjeđe pojavljuje na dorzumu šake, može govoriti u prilog intermitentne izloženosti (169). U našim rezultatima nismo odvojeno analizirali dorzum šake,

podlakticu i nadlakticu, već smo govorili o „ruci“ koja je bila treća po učestalosti lokalizacija bazocelularnog karcinoma u naših bolesnika. Za razliku od bazocelularnog karcinoma, nakon glave i vrata, ruka je bila druga najčešća lokalizacija planocelularnog karcinoma, što definitivno upućuje na kroničan, kumulativni učinak UV zračenja kako je opisano u literaturi (25).

6.3.3 Opekline od sunca prije i nakon dvadesete godine života

Opekline od sunca prije 20. godine života u naših ispitanika povećavaju šansu za bazocelularni karcinom 1,40 puta, te 2,65 puta za planocelularni karcinom (univarijantna logistička regresija). U literaturi se navodi povećan rizik za pojavu bazocelularnog karcinoma u odrasloj dobi, u osoba koje su do 19. godine života bile rekreativno izložene suncu (170). U prilog navedenom govore i istraživanja koja su pratila migracije stanovništva iz područja s manjom u područja izrazito jake insolacije. Takve osobe koje su doselile u područja jake insolacije prije 15. godine života, imaju jednak rizik za razvoj bazocelularnog karcinoma kao i one koje su rođene u geografskom području s jakom insolacijom (171). Britanski emigranti koji su doselili u Australiju prije 20. godine života imali su izraženo solarno oštećenje kože kao i rođeni Australci. Suprotno, oni koji su doselili u Australiju nakon 20. godine života, nisu imali u kasnijem životu izražene simptome solarnog oštećenja kože kao osobe rođene u Australiji (172).

Bazocelularni karcinom je češće nastao na koži na kojoj su opekline od sunca nastale i nakon 20. godine života, što povećava šansu za tumor 1,52 puta te 2,55 puta za planocelularni karcinom (univarijantna logistička regresija). Rezultat govori u prilog utjecaja UV zračenja i nakon djetinjstva i adolescencije, što je u skladu s poznatim činjenicama koje se mogu povezati s profesionalnom i/ili rekreativnom izloženosti UV zračenju (25,164-166).

U multiploj analizi gubi se učinak povezanosti opeklina od sunca prije i nakon 20. godine života i bazocelularnog karcinoma, ali je potvrđena njegova povezanost s intermitentnom izloženosti UV zračenju te sa solarnim lentigom i aktiničkom elastozom kao simptomima solarnog oštećenja kože. Intermitentna izloženost UV zračenju je za vrijeme rekreacije na otvorenom, zatim tijekom školovanja (đaci, studenti) za vrijeme ljetnih praznika, a u radno aktivnoj dobi za vrijeme ljetnog godišnjeg odmora. Stoga takva izloženost, koja je vjerojatno nagla i intenzivna, dovodi do solarnog oštećenja kože te u konačnici i bazocelularnog karcinoma. U multiploj analizi potvrđena je povezanost planocelularnog karcinoma i opeklina od sunca prije 20. godine života, a gubi se učinak njegove povezanosti s opeklinama od sunca nakon 20. godine života. U rezultatima je potvrđen učinak životne dobi koja 1,05 puta povećava šansu za planocelularni karcinom. Možemo pretpostaviti da je inicijacija oštećenja kože UV zračenjem nastala prije 20. godine života, a da se

porastom životne dobi akumuliraju nova oštećenja, koja su se na koži naših bolesnika manifestirala aktiničkim keratozama i aktiničkom elastozom, koje su specifični i objektivni simptomi solarnog oštećenja kože, koji u multiploj analizi povećavaju šansu za planocelularni karcinom u naših bolesnika.

Rezultati ukazuju na potrebu fotoprotekcije tijekom cijelog života kao mjere prevencije za NMSCs.

6.4 Tip kože prema Fitzpatricku

Osjetljivost kože na UV zračenje kategorizirana je prema FP u šest tipova, od vrlo svijetle kože, FP I do vrlo tamne kože, FP VI (Tablica 1) (23). Podjela je utvrđena genetskim karakteristikama koje su stalne i ne podliježu promjenama, a odnose se na količinu melanina u melanocitima koja utječe na boju kože i njenu osjetljivost na UV zračenje (23). NMSCs najčešće nastaju u tipu kože I i II, no nisu rijetki i u tipu kože III prema FP (10-13).

U univarijantnoj logističkoj regresiji tip kože II u odnosu na III povećava šansu za bazocelularni karcinom 2,43 puta te 3,12 puta za planocelularni karcinom. U odnosu na tip kože IV, šansa za planocelularni karcinom je 4,76 puta veća u tipu kože II. Navedeni rezultati su u skladu s dosadašnjim spoznajama o izrazitoj fotoosjetljivosti tipa kože II koji, bez mjera zaštite, vrlo brzo razvije opekline prilikom izlaganja suncu, a rijetko razvije pigmentaciju. Očekivali smo i rezultat povezanosti bazocelularnog karcinoma i tipa kože II u odnosu na IV prema FP, no isti nije potvrđen. Moguće objašnjenje je, u našem uzorku, mali broj tumora u tipu kože IV prema FP.

U multiploj regresiji, tip kože II u odnosu na III prema FP povećava šansu za bazocelularni karcinom 2,17 puta, dok se povezanost tipa kože i planocelularnog karcinoma gubi. Moguće objašnjenje je da je tip kože II zbog, tijekom života stečenog iskustva fotoosjetljivosti i opekline od sunca, bio više zaštićen od izlaganja UV zračenju, odnosno da su korištena sredstva za zaštitu od sunca koja su spriječila nove opekline nakon 20. godine života. Ipak, bez obzira na tip kože, aktiničke keratoze i aktinička elastoza koje povećavaju šansu za pojavu planocelularnog karcinoma, govore su u prilog kroničnom kumulativnom oštećenju kože UV zračenjem u naših bolesnika.

6.5 Solarni lentigo, Aktinička keratoza, Aktinička elastoza

U epidemiološkim istraživanjima nerijetko susrećemo pitanje o postojanju solarnog lentiga, aktiničkih keratoza i aktiničke elastoze na koži oboljelih od NMSCs i melanoma. Solarni lentigo je najčešća dobroćudna promjena koja nastaje na suncu izloženoj koži, obično nakon četvrtog desetljeća života (173). Aktinička keratoza korelira s kumulativnom izloženosti UV zračenju i može

progredirati u invazivni planocelularni karcinom (174). Nastaje na koži koja je dugotrajno bila izložena UV zračenju - lice, uške, dorzumi šaka te vlasište u muškaraca, no može nastati i na trupu i nogama koji su ponavljano izlagani UV zračenju (161,174). Aktinička elastoza posljedica je kronične izloženosti UV zračenju. Najčešće nastaje u četvrtom ili petom desetljeću života, u osoba koje rade na otvorenom, a manifestira se bjelkastožučkastom bojom kože, koja je ispresijecana dubokim brazdama (175).

U našem istraživanju, solarni lentigo, aktinička keratoza i aktinička elastoza značajno su povezani s pojavom bazocelularnog i planocelularnog karcinoma u univarijantnoj logističkoj regresiji, što je razumljivo, jer predstavljaju simptome solarnog oštećenja kože, koja zato ima i veću šansu za pojavu oba tumora. U multiploj logističkoj regresiji solarni lentigo i aktinička elastoza povećavaju šansu za bazocelularni karcinom, ali se gubi povezanost bazocelularnog karcinoma s aktiničkom keratozom, što možemo objasniti poznatom činjenicom da je aktinička keratoza lezija iz koje nastaje invazivni planocelularni karcinom (80,174). U rezultatima dominira značajna povezanost planocelularnog karcinoma s aktiničkom keratozom i aktiničkom elastoza, a gubi se povezanost sa solarnim lentigom. Ove razlike možemo razmotriti analizirajući histološka obilježja navedenih simptoma solarnog oštećenja kože. Uredan epidermis te povećani broj melanocita u bazalnom sloju epidermisa histološka su obilježja solarnog lentiga (173). Aktiničku keratozu histološki karakteriziraju atipični keratinociti u bazalnom sloju epidermisa, parakeratoza, uz često prisutnu i solarnu elastoza u dermisu, karakteriziranu pojavom elastotičnog materijala, čija je sinteza posljedica oštećene funkcije fibroblasta (176). Stoga možemo reći, da su histološka obilježja solarnog oštećenja kože (aktinička keratoza i aktinička elastoza) koja povećavaju šansu za planocelularni karcinom intenzivnija, što može govoriti u prilog kroničnog, kumulativnog učinka UV zračenja.

Kliničko prepoznavanje solarnog lentiga, aktiničkih keratoza i aktiničke elastoze, kao simptoma solarnog oštećenja kože, je važno u mjerama prevencije i ranog otkrivanja NMSCs u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, u kojoj bi liječnici trebali redovno podsjećati i informirati bolesnike o važnosti i dosljednosti provođenja zaštite od UV zračenja i opekline od sunca te ih periodično uputiti na dermatološki pregled. U literaturi se opisuje i zaštitni utjecaj aktiničke elastoze na pojavu NMSCs (177,178), što nismo potvrdili u našem istraživanju.

6.6 Nemelanomski tumori kože i obiteljska povezanost

Obiteljska pojava bazocelularnog karcinoma opisana je u određenim genodermatozama, kao što su Gorlin Goltz sindrom, Rombo sindrom, Bazex sindrom, albinizam i *Xeroderma pigmentosum* (12).

Kako su jedan od isključnih kriterija u našem istraživanju bile genodermatoze koje bi mogle povećati šansu za pojavu bazocelularnog karcinoma, nismo očekivali, a prema rezultatima nismo niti potvrdili povezanost navedenog tumora s pojavom bolesti u obitelji.

Obiteljska pojava planocelularnog karcinoma opisana je u *Xerodermi pigmentosum*, *Porokeratosis Mibelli*, *Dyskeratosis congenita*, *Epidermodysplasia verruciformis*, te u albinizmu (13). Kako su navedena stanja bila isključni kriterij, nismo očekivali povezanost pojave tumora s obolijevanjem članova obitelji. Međutim, suprotno očekivanju, potvrđena je značajna razlika u obiteljskoj pojavnosti planocelularnog karcinoma u odnosu na kontrolnu skupinu, koja 3,09 puta povećava šansu za tumor u univarijantnoj logističkoj regresiji te 3,37 puta u multipoj logističkoj regresiji. Potrebno je istaknuti da u pitanju o pojavi tumora kože u obitelji nije bilo specificirano o kojem se tipu tumora radilo te je moguće da je dobiven podatak i za dobroćudne tumore kože. Nerijetko susrećemo histološke nalaze kirurški liječenih seborejičkih keratoza, koje je ispitanik mogao shvatiti kao tumor i u pitanju potvrdno odgovoriti na pojavu tumora u obitelji. Drugo moguće objašnjenje bilo bi vezano uz pretpostavku o zajedničkom obiteljskom poslu na poljoprivredi, koji je, uz izloženost UV zračenju i opekline od sunca, moguć razlog obolijevanja više članova unutar iste obitelji. U našoj skupini bolesnika nismo imali oboljele od genodermatoza koje nose veći rizik za pojavu planocelularnog karcinoma, stoga ne možemo u tom kontekstu govoriti o obiteljskoj povezanosti. Također ne znamo jesu li članovi obitelji bolovali od nekih drugih kroničnih bolesti koje povećavaju rizik za NMSCs, kao i jesu li imali dermatološke bolesti zbog kojih su liječeni fototerapijom. Ostaje otvoreno pitanje određene nasljedne predispozicije za pojavu tumora te je potrebno praćenje bolesnika i, možda u jednom od budućih istraživanja, možemo pokušati objasniti ovu obiteljska povezanost.

6.7 Pušenje

U skladu s dosadašnjim spoznajama pušenje je, prema jednim autorima, rizik za NMSCs (43), dok prema drugim autorima nema povezanosti (45). U ovom radu nismo potvrdili povezanost pušenja s bazocelularnim i planocelularnim karcinomom. U literaturi postoje različiti podaci o njihovoj međusobnoj povezanosti. De Hertog i suradnici su u svom istraživanju potvrdili da je pušenje nezavisni čimbenik rizika za planocelularni karcinom kože, uz naglasak na važnost broja dnevno popušanih cigareta i vremenski period pušenja (43). Moguće objašnjenje našeg rezultata je da u Upitniku nismo imali specificirane podatke o broju dnevno popušanih cigareta i periodu pušenja, te s druge strane, ostaje otvoreno pitanje probira karcinoma kože u pušača koji češće obolijevaju od zloćudnih bolesti dišnog i probavnog sustava te bolesti krvožilnog sustava, koje mogu rezultirati smrtnim ishodom i u mlađoj i srednjoj životnoj dobi, prije nego su oboljeli od NMSCs.

Stoga možemo pretpostaviti da bi navedeno moglo prikriti povezanost pušenja i NMSCs u naših bolesnika. McBride i suradnici u svom istraživanju provedenom u Australiji nisu potvrdili povezanost pušenja i planocelularnog karcinoma kože. Iz istraživanja su isključili planocelularni karcinom na usnama (179). Isti rezultati dobiveni su i u istraživanjima drugih autora (44).

6.8 Krvne grupe ABO sustava

Spoznaja da je distribucija krvnih grupa u svijetu različita, uvjet za uključivanje ispitanika u istraživanje bio je da su porijeklom iz Republike Hrvatske i da pripadaju bijeloj populaciji. Distribucija krvnih grupa naših ispitanika, kako oboljelih tako i ispitanika kontrolne skupine, bila je u skladu s distribucijom krvnih grupa u Hrvatskoj. Prema dostupnim podacima Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, u Republici Hrvatskoj je najčešća krvna grupa A (42%), zatim O (34%), B (9-17%) i AB (7%) (100). Najviše oboljelih imalo je krvnu grupu A (36,7%), zatim O (33,9%), B (17%) i AB (12,5%). U kontrolnoj skupini je najzastupljenija bila krvna grupa A (39%), zatim O (35,8%), B (17,6%) i AB (7,5%).

Analizirajući distribuciju krvnih grupa slučajeva i kontrolne skupine, zamijetili smo da osobe koje imaju AB krvnu grupu imaju više oboljelih u odnosu na ostale krvne grupe (Tablica 3-5), te da se tumori dvostruko češće pojavljuju kod AB krvne grupe (Tablica 6 i 7), iako dobiveni rezultat nije bio statistički značajan.

Stoga smo proširili obradu podataka i proveli i analizu povezanosti svake krvne grupe, A, B i AB u odnosu na krvnu grupu O te *non* O u odnosu na krvnu grupu O s pojavom bazocelularnog i planocelularnog karcinoma. U univarijantnoj i u multiploj logističkoj regresiji krvna grupa AB u odnosu na krvnu grupu O povećava šansu i za bazocelularni i za planocelularni karcinom. S obzirom na rezultate, možemo pretpostaviti da i antigen A i antigen B kada su istovremeno prisutni u epitelu kože, povećavaju šansu za pojavu bazocelularnog i planocelularnog karcinoma.

Nismo potvrdili povezanost krvne grupe *non* O u odnosu na O s pojavom bazocelularnog i planocelularnog karcinoma, kako smo pretpostavili u hipotezi, kao niti povezanost bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i krvne grupe A u odnosu na krvnu grupu O, te krvne grupe B u odnosu na krvnu grupu O. Možemo pretpostaviti da je istovremeni utjecaj i A i B antigena povezan s pojavom tumora, što nije slučaj kod krvne grupe A koja ima samo A antigen u epidermisu te krvne grupe B kod koje se u epidermisu nalazi samo B antigen. Rezultat potiče na razmišljanje o sinergističkom utjecaju A i B antigena na pojavu NMSCs.

Xie i suradnici u svom istraživanju provedenom u SAD-u, zaključili su da, bez obzira na dob i bez obzira na ostale faktore rizika koje su pratili (spol, izloženost UV zračenju, izgorijevanje na suncu u

adolescenciji, broj opekline od sunca tijekom života, crvena ili plava kosa, broj nevusa na rukama i obiteljska pojava melanoma), krvna grupa *non* O u odnosu na O ima 4% manju šansu za pojavu bazocelularnog karcinoma te 14% manju šansu za pojavu planocelularnog karcinoma. Kao što smo već naveli, Xie i suradnici nisu naveli porijeklo ispitanika (131).

U našem istraživanju, bez obzira na dob, krvna grupa AB u odnosu na krvnu grupu O povećava šansu za bazocelularni karcinom 2,10 puta te 2,60 puta za planocelularni karcinom. Bez obzira na sve ostale faktore rizika koje smo kontrolirali u istraživanju, krvna grupa AB u odnosu na krvnu grupu O povećava šansu za bazocelularni karcinom 2,66 puta, te 2,58 puta za planocelularni karcinom. Nije potvrđena povezanost između bazocelularnog karcinoma i *non* O u odnosu na O krvnu grupu, kao niti krvne grupe A u odnosu na O, te krvne grupe B u odnosu na krvnu grupu O. Također nije potvrđena povezanost između planocelularnog karcinoma i *non* O u odnosu na O krvnu grupu, krvne grupe A u odnosu na O, te krvne grupe B u odnosu na krvnu grupu O (Tablica 12).

Kako su, u našem istraživanju, i bazocelularni i planocelularni karcinom imali iste faktore rizika i podjednake OR, analizirali smo ih zajedno u skupini NMSCs, kako bi povećali snagu istraživanja i dobili logistički model s najznačajnijom zavisnom varijablom za NMSCs. Sukladno rezultatima dobivenim u analizama logističke regresije u kojima se nije potvrdila povezanost bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i *non* O u odnosu na O krvnu grupu, kao niti njihova povezanost s A i B krvnom grupom u odnosu na krvnu grupu O, ali je potvrđena povezanost i bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i AB u odnosu na krvnu grupu O, imali smo opravdan razlog dalje analizirati povezanost AB u odnosu na *non* AB krvnu grupu i NMSCs, kontrolirajući pritom i utjecaj ostalih čimbenika na pojavu tih tumora. Tako su se u skupini NMSCs u univarijantnoj regresijskoj analizi izdvojili značajni nezavisni prediktori, od kojih svaki zasebno ima utjecaj na pojavu NMSCs. Utjecaj AB krvne grupe je statistički značajan. AB krvna grupa u odnosu na *non* AB povećava šansu za NMSCs 1,93 puta. Muški spol, dob, tip kože II prema FP, opekline od sunca prije i nakon 20. godine života, profesionalna izloženost, kao i izloženost UV zračenju u slobodno vrijeme, solarni lentigo, aktinička keratoza i aktinička elastoza te pojava tumora u obitelji, povećavaju šansu za NMSCs. Moguć utjecaj svakog pojedinog čimbenika smo već komentirali. Pušenje i slobodno vrijeme podjednako provedeno u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor nisu se pokazali statistički značajnim.

Analizirajući utjecaj svih varijabli zajedno u multiploj logističkoj regresiji, izdvojile su se one koje statistički značajno utječu na pojavu NMSCs. Krvna grupa AB u odnosu na *non* AB povećava šansu za NMSCs 2,28 puta. Dob, tip kože II u odnosu na III, slobodno vrijeme provedeno na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor (kronična izloženost), te slobodno vrijeme podjednako provedeno u

zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor (intermitentna izloženost), kao i aktiničke keratoze, aktinička elastoza i solarni lentigo povećavaju šansu za NMSCs.

U konačnici predložili smo logistički model u kojem je naglašena prediktivna vrijednost onih varijabli koje najbolje opisuju vjerojatnost za pojavu NMSCs. Možemo reći da naši rezultati upućuju na značajnu povezanost AB krvne grupe i NMSCs. AB u odnosu na *non* AB krvnu grupu povećava šansu za NMSCs 2,36 puta, u starijoj životnoj dobi, tipu kože II prema FP, na koži koja je izgorijevala na suncu prije 20. godine života, koži koja je bila izložena suncu u slobodno vrijeme provedeno na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor (kronična izloženost UV zračenju), te u slobodno vrijeme podjednako provedeno u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor (intermitentna izloženost), te na kojoj su bile izražene aktiničke keratoze, aktinička elastoza i solarni lentigo kao specifični i objektivni simptomi solarnog oštećenja kože.

U našem istraživanju šansu za pojavu NMSCs značajno povećava AB krvna grupa u svim analizama logističke regresije, što bi značilo da i antigen A i antigen B kad su istovremeno prisutni u epitelu kože povećavaju šansu za NMSCs. Veća otpornost na apoptozu epitelijalnih stanica koje izražavaju A ili B antigene u odnosu na stanice koje pokazuju izražajnost samo H antigena (180), mogla bi objasniti povezanost AB fenotipa i pojave NMSCs u našim rezultatima. Možemo pretpostaviti da UV zračenje koje je od ranije poznat čimbenik koji povećava šansu za NMSCs, a što je potvrđeno i u našem istraživanju, je pokretač karcinogeneze, a povećana otpornost stanica na apoptozu koje izražavaju i A i B antigen, mogla bi biti odgovorna za promociju i progresiju karcinogeneze. Stoga će stanice koje izražavaju A i B antigen biti otpornije na apoptozu te će tako biti teže eliminirane u tijeku nastanka štetnih mutacija u fazi nastanka tumora. Stanice karcinoma koje pokazuju izražajnost antigena A su i znatno otpornije na staničnu smrt induciranu proteinima toplinskog stresa (engl. „heat shock proteins“), nego stanice koje pokazuju izražajnost samo H antigena (181), što je dodatni razlog koji bi mogao doprinijeti progresiji karcinogeneze.

U istraživanju smo kontrolirali i utjecaj od ranije poznatih rizičnih čimbenika na pojavu NMSCs te smo uključili samo populaciju hrvatskog porijekla. Udio svake pojedinačne krvne grupe naših ispitanika bio je u korelaciji s distribucijom krvnih grupa u Hrvatskoj, što je važan podatak, jer frekvencija ljudskih gena za ABO krvne grupe je različita u svijetu, te se ne smije zanemariti u istraživanjima povezanosti krvnih grupa s pojavom bolesti.

Tursen i suradnici nisu utvrdili povezanost krvne grupe ABO sustava i NMSCs (129). Cihan i suradnici pratili su distribuciju i usporedili razlike između krvnih grupa oboljelih od NMSCs i kontrolne skupine. Ukazali su na potrebu budućih istraživanja usmjerenih na krvnu grupu A Rh – (130).

Rezultati Xie i suradnika pokazali su da krvna grupa *non* O u odnosu na O ima manju šansu za pojavu planocelularnog i bazocelularnog karcinoma, no u svoje istraživanje su uključili osobe bijele rase, ali nisu naveli porijeklo ispitanika što je važan podatak s obzirom na etničku nehomogenost populacije koja živi u SAD-u te činjenicu da je frekvencija ljudskih gena ABO sustava različita među različitim populacijama i etničkim grupama (131,96-99). Autori su ponudili objašnjenje smanjene šanse za NMSCs u osoba krvne grupe A, pozivajući se na smanjenu izražajnost A antigena u planocelularnom karcinomu penisa u odnosu na okolnu zdravu kožu (132). Poznato je da stanice karcinoma gube izražajnost A i B antigena, što je posljedica smanjene aktivnosti ABO transferaze u tumorskim stanicama (97,139,143). S obzirom na navedeno, ponuđeno objašnjenje Xie i suradnika ne bi bilo prihvatljivo.

Sukladno našim rezultatima povezanosti NMSCs i AB krvne grupe u odnosu na *non* AB krvnu grupu i drugi autori potvrdili su povezanost AB krvne grupe i određenih tipova karcinoma.

AB krvna grupa je najmanje zastupljena u svijetu. Najčešća je u Japanu, te dijelu Kine i Koreje (do 10% populacije) (98). U istraživanju provedenom u populaciji jugoistočne Kine, potvrđena je povezanost nazofaringealnog karcinoma te krvne grupe A u odnosu na O (OR=1,287; 95%CI=1,072-1,545) i AB krvne grupe u odnosu na O (OR=1,390; 95%CI=1,007-1,919) (182).

U radu Bena i suradnika u dijelu populacije Kine, potvrđena je povezanost karcinoma gušterače i krvne grupe A u odnosu na O (OR=1,368; 95%CI=1,127-1,661) i AB krvne grupe u odnosu na O (OR=1,391; 95%CI=1,053-1,838) (183).

U istraživanju provedenom u Taiwanu potvrđena je povezanost svih karcinoma zajedno u muškaraca krvne grupe AB u odnosu na O (OR=1,66; 95%CI=1,20-2,30). Radilo se o karcinomima pluća, jetre, gušterače, jednjaka, želuca, debelog crijeva i prostate. Analizirajući povezanost pojedinih karcinoma i krvne grupe u muškaraca, potvrđena je povezanost AB krvne grupe u odnosu na O i karcinoma pluća (OR=2,64; 95%CI=1,31-5,33) i probavnog trakta (OR=1,86; 95%CI=1,16-2,97). Također je potvrđena povezanost svih navedenih karcinoma zajedno u muškaraca i žena koji imaju A antigen, A/AB u odnosu na O/B (muškarci: OR=1,20; 95%CI=1,01-1,42; žene: OR=1,29; 95%CI=1,07-1,56). Kod žena su uključeni i karcinomi dojke i grlića maternice (184).

Potencijalna ograničenja istraživanja

Ograničenja našeg istraživanja odnose se na pojedine podatke koji se temelje na prisjećanju i samoprocjeni pojedinca. Ti podaci odnose se na opekline od sunca prije i nakon 20. godine života. Moguće je da su ispitanici i prikrili taj podatak, ne želeći navesti nešto što se danas smatra lošom

brigom o vlastitom zdravlju. Dosadašnja vrlo aktivna propaganda o zaštiti od UV zračenja svestrano je prisutna u, mogli bi reći, većini ljudi dostupnim medijima. No, utjecaj UV zračenja se u naših bolesnika manifestirao specifičnim i objektivnim simptomima na koži koji su utvrđeni kliničkim pregledom (solarni lentigo, aktiničke keratoze, aktinička elastoza).

Drugi mogući nedostatak je podatak o pušenju. Moguće je da su pojedini kronični pušači prestali pušiti prije nekoliko mjeseci te da su u Upitniku zaokružili da su nepušači. U pitanju nedostaje vremenski period pušenja te broj dnevno popušanih cigareta. Podaci u literaturi o povezanosti NMSCs i pušenja nisu konzistentni (43-45,179).

Podatak o povezanosti planocelularnog karcinoma, odnosno NMSCs s pojavom tumora kože u obitelji shvatili smo s ograničenom pouzdanošću. Pojavnost NMSCs u obitelji vezana je za pojedine genodermatoze, koje su u našem istraživanju bile jedan od isključnih kriterija. U pitanju nije bilo navedeno o kojem se tumoru kože radilo te je moguće da je dobiven podatak i za dobroćudne tumore kože. Nerijetko susrećemo histološke nalaze kirurški liječenih seborejičkih keratoza. Drugo moguće objašnjenje je rad na poljoprivredi, koji je, zbog izloženosti UV zračenju, moguć razlog obolijevanja više članova unutar iste obitelji.

Zaključno možemo reći da AB krvna grupa, odnosno antigeni A i B jesu prediktivni faktor u karcinogenezi. Prema rezultatima našeg istraživanja značajno su povezani s pojavom NMSCs u našoj ispitivanoj populaciji. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu novih istraživanja u bazičnim znanostima uloge A i B antigena u zdravom epitelu kože, etiopatogenezi NMSCs, mogućeg utjecaja na metastatski potencijal i prognozu bolesti, moguću imunoterapiju tumora te ciljano otkrivanje i prevenciju u osoba s povećanim rizikom za razvoj NMSCs.

7 ZAKLJUČCI

1. Najčešća lokalizacija bazocelularnog karcinoma bila je na glavi i vratu (63,8%) te na trupu (29,2%). Najčešća lokalizacija planocelularnog karcinoma bila je na glavi i vratu (70,3%) te na rukama (16,2%).
2. Rizični čimbenici za bazocelularni karcinom u ovom istraživanju bili su: krvna grupa AB u odnosu na krvnu grupu O, tip kože II u odnosu na III prema FP, solarni lentigo, aktinička elastoza i slobodno vrijeme podjednako provedeno u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor.
3. Rizični čimbenici za planocelularni karcinom u ovom istraživanju bili su: krvna grupa AB u odnosu na krvnu grupu O, muški spol, dob, aktinička keratoza, aktinička elastoza, pozitivna obiteljska anamneza za tumore kože i opekline od sunca prije 20. godine života.
4. Nije potvrđena povezanost između bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i *non* O u odnosu na O krvnu grupu, kako je pretpostavljeno u hipotezi.
5. Krvna grupa AB u odnosu na krvnu grupu O povećava šansu za bazocelularni karcinom 2,66 puta.
6. Krvna grupa AB u odnosu na krvnu grupu O povećava šansu za planocelularni karcinom 2,58 puta.
7. Krvna grupa AB u odnosu na *non* AB krvnu grupu povećava šansu za NMSCs 2,28 puta.
8. Varijable koje najbolje opisuju vjerojatnost za pojavu NMSCs su: AB krvna grupa koja u odnosu na *non* AB krvnu grupu povećava šansu za NMSCs 2,36 puta, dob, tip kože II u odnosu na III prema FP, solarni lentigo, aktinička keratoza, aktinička elastoza, slobodno vrijeme provedeno na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor, slobodno vrijeme podjednako provedeno u zatvorenom i otvorenom u odnosu na zatvoren prostor, te opekline od sunca prije 20. godine života.

8 SAŽETAK

Nemelanomski tumori kože (NMSCs) su najčešći zloćudni tumori u osoba bijele rase čija učestalost raste iz godine u godinu, što povećava troškove liječenja i opterećuje obitelj i zdravstveni sustav. Do danas su poznati određeni čimbenici koji povećavaju rizik za pojavu ovih tumora, ali nije dovoljno istražena njihova povezanost s ABO sustavom krvnih grupa. Kako su saznanja o njihovoj povezanosti vrlo oskudna, a rezultati nekonzistentni, testirali smo hipotezu da pripadnost *non O* u odnosu na O krvnu grupu povećava vjerojatnost za pojavu NMSCs.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi povezanost od ranije poznatih rizičnih čimbenika (dob, spol, tip kože, profesionalnu i rekreativnu izloženost suncu, pušenje, promjene na koži uzrokovane suncem, opekline od sunca prije i nakon 20. godine života, podatak o zloćudnim bolestima kože u obitelji) i novog mogućeg rizičnog čimbenika, krvne grupe, s pojavom NMSCs. U istraživanje je bio uključen 401 bolesnik, 202 muškarca i 199 žena u kojih je dijagnosticirano ukupno 367 bazocelularnih i 148 planocelularnih karcinoma.

Kontrolnu skupinu činilo je 438 ispitanika, od toga 198 muškaraca i 240 žena. Svi ispitanici živjeli su najmanje dvadeset godina u Međimurskoj županiji i bili su pacijenti Ordinacije za dermatologiju i venerologiju Poliklinike Medikol u Čakovcu.

Jakost povezanosti zavisne varijable (nemelanomski tumor kože) i nezavisnih varijabli istražena je logističkom regresijom. Nije se potvrdila povezanost *non O* u odnosu na O krvnu grupu kako za bazocelularni tako i za planocelularni karcinom, ali se potvrdila povezanost bazocelularnog i planocelularnog karcinoma i AB krvne grupe u odnosu na krvnu grupu O.

U univariјantnoj logističkoj regresiji AB krvna grupa u odnosu na O povećava šansu za bazocelularni karcinom 2,01 puta (95%CI=1,22-3,32) i 2,27 puta (95%CI=1,18-4,34) za planocelularni karcinom.

U multiploj logističkoj regresiji AB krvna grupa u odnosu na O povećava šansu za bazocelularni karcinom 2,66 puta (95%CI=1,54-4,59) i 2,58 puta (95%CI=1,10-6,11) za planocelularni karcinom. Zbog istih faktora rizika i podjednkih omjera šansi u oba tumora, analizirali smo ih u istoj skupini, kako u univariјantnoj, tako i u multiploj logističkoj regresiji, analizirajući pri tom povezanost NMSCs i AB u odnosu na *non AB* krvnu grupu.

U univariјantnoj logističkoj regresiji AB krvna grupa u odnosu na *non AB* krvnu grupu povećava šansu za NMSCs 1,93 puta (95%CI=1,25-2,98), te 2,28 puta (95%CI=1,41-3,69) u multiploj logističkoj regresiji.

U konačnici predložili smo logistički model prema kojem se najbolje može opisati vjerojatnost za pojavu NMSCs. Rezultati upućuju na značajnu povezanost AB krvne grupe i NMSCs koja, u

odnosu na *non* AB krvnu grupu, povećava šansu za NMSCs 2,36 puta (95%CI=1,47-3,8), u starijoj životnoj dobi, tipu kože II prema FP, na koži koja je imala opekline od sunca prije 20. godine života, koži koja je bila izložena suncu u slobodno vrijeme provedeno na otvorenom u odnosu na zatvoren prostor (kronična izloženost UV zračenju), te u slobodno vrijeme podjednako provedeno u zatvorenom i otvorenom prostoru u odnosu na zatvoren prostor (intermitentna izloženost), te na kojoj su bile izražene aktiničke keratoze, aktinička elastoza i solarni lentigo kao specifični i objektivni simptomi solarnog oštećenja kože.

Rezultati ovog istraživanja potiču daljnja istraživanja u bazičnim znanostima o ulozi A i B antigena u etiopatogenezi NMSCs, te rano otkrivanje i ciljanu prevenciju u osoba s povećanim rizikom za NMSCs.

9 SUMMARY

Association between Blood Group and Nonmelanoma Skin Cancers – Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma

Dijana Celić, 2016

Nonmelanoma skin cancers (NMSCs) are the most common cancers in white skin individuals, whose incidence is growing through the world, increases treatment costs and burdens families and the health system. In their development there is described association with certain risk factors, but studies of association between the ABO blood group and NMSCs are rare and inconclusive.

Main hypothesis of the study was: *non* O (A, B and AB) blood group compared to O blood group is associated with a higher probability of occurrence of NMSCs (basal cell and squamous cell carcinoma). The aim of this study was to determine the association of previously known risk factors (age, sex, skin type, smoking, skin lesions caused by the sun, occupational and recreational sun exposure, sunburns before and after the age of 20, skin cancers in the family) and new possible risk factor, *non* O blood group, with NMSCs. The study included 401 patients, 202 men and 199 women in which were diagnosed 367 basal cell and 148 squamous cell carcinoma. The control group consisted of 438 subjects, of which 198 men and 240 women. All participants lived at least twenty years in Međimurje County and were patients in Medikol Outpatient Department in Cakovec.

Relation between the dependent variable (NMSCs) and independent variables was investigated by logistic regression.

We did not confirm the association between *non* O compare to the O blood group for both basal cell and squamous cell carcinoma. Compared to the blood group O, the risk of developing basal cell carcinoma was significantly higher in blood group AB compared to the O blood group (univariate OR=2,01; 95%CI=1,22-3,32, and multivariate-adjusted OR=2,66; 95%CI=1,54-4,59). The risk of developing squamous cell carcinoma was significantly higher in AB blood group compared to the O blood group (univariate OR=2,27; 95%CI=1,18-4,34, and multivariate-adjusted OR=2,58; 95%CI= 1,10-6,11). Due to the same risk factors and equal OR in both tumors, we analyzed them in the same group, in univariate and in multiple logistic regression. Compared to the blood group *non* AB,

the risk of developing NMSCs was significantly higher in blood group AB (univariate OR=1,93; 95% CI=1,25-2,98, and multivariate-adjusted OR=2,28; 95%CI=1,41-3,69). We got the logistic model which can be the best described probability to happen NMSCs. Results indicate a significant association between AB blood group compared to the *non* AB blood group and NMSCs (AOR=2,36; 95% CI=1,47-3,8), in older age, skin type II by FP, sunburns before the age of 20, in free time spent outdoors compared to the indoors, indoors and outdoors spent equally compared to the indoors and on the skin that had actinic keratoses, actinic elastosis and solar lentigines.

The study results could induce research in basic sciences the role of A and B antigens in the etiopathogenesis of NMSCs and could also allow for early detection of people with additional risk for the development of NMSCs, and allow further support in prevention to patients with increased risk.

10 LITERATURA

1. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Basal cell carcinoma: whats new under the sun. *Photochem Photobiol* 2010;86(3):481-91.
2. Madan V, Leart JT, Szeimies RM. Nonmelanoma skin cancer. *Lancet* 2010;375:673-85.
3. TL Diepgen, V Mahler. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146:1-6.
4. Albert MR, Weinstock MA. Keratinocyte carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2003;53(5):292-302.
5. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationship. *JAMA Dermatol* 2014;150(10):1063-71.
6. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Med Exp Dermatol* 2014;810:120-40.
7. Jensen P, Hansen S, Moller B i sur. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
8. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG, Straughan DM. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol* 2015;24(4):345-52.
9. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM i sur. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49(3):506-9.
10. Reifenberger J, Ruzicka T. Basal cell carcinoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer Medizin, 2009;1348-56.
11. Sterry W, Stockfleth E. Squamous cell carcinoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer Medizin, 2009;1357-73.
12. Carucci JA, Leffell DJ. Basal cell carcinoma. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, ur. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 2003;747-54.
13. Grossman D, Leffell DJ. Squamous cell carcinoma. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, ur. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 2003;737-54.
14. World Health Organisation. Ultraviolet radiation and the intersun programme. Skin cancers. Dostupno na: www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html.

15. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population 2012. *JAMA Dermatol* 2015; 151(10):1081-6.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *Siječanj* 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2016, American Cancer Society. Dostupno na: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21332/full.
17. Strnad M, Lipozenčić J. Epidemiologija kožnih tumora u svijetu i u nas. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;5-11.
18. Lomas A, Leonardi Bee-J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British J Dermatol* 2012;166:1069-80.
19. American Cancer Society, 2016. What are the key statistics about basal and squamous cell skin cancers? Dostupno na: www.cancer.org/cancer/skincancer-basalandsquamouscell/detailedguide/skin-cancer-basal-and-squamous-cell-key-statistics.
20. Lipozenčić J, Celić D, Strnad M i sur. Skin cancers in Croatia, 2003-2005: Epidemiological study. *Coll Antropol* 2010;3:865-9.
21. Celić D, Lipozenčić J, Jurakić Tončić R, Ledić-Drvar D, Marasović D. The incidence of basal cell carcinoma in Croatia: An epidemiological study. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17(2):108-12.
22. Celić D, Lipozenčić J, Pašić A, Puizina-Ivić N. Descriptive epidemiology of cutaneous squamous cell carcinoma in Croatia. *Coll Antropol* 2012;1:133-7.
23. Honigsmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Photochemotherapy and photodynamic therapy. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, ur. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York:McGraw-Hill, 2003;2477-93.
24. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the skin. *Int J Mol Sci* 2013;14(6):12222-48.
25. Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, Borugian M, Ultraviolet Radiation. *Chronic Dis Can* 2010;29(1):51-68.
26. Runger TM, Farahvash B, Hatvani Z, Rees A. Comparison of DNA damage responses following equimutagenic doses of UVA and UVB: a less effective cell cycle arrest with UVA may render UVA-induced pyrimidine dimers more mutagenic than UVB-induced ones. *Photochem Photobiol Sci* 2012;11(1):207-15.
27. Rosso S, Zanetti R, Martinez C i sur. The multicentre south European study "Helios" II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1447-54.

28. de Laat JM, de Gruijl FR. The role of UVA in the aetiology of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Surv* 1996;26:173-91.
29. Phillipson RP, Tobi SE, Morris JA i sur. UV-A induces persistent genomic instability in human keratinocytes through an oxidative stress mechanism. *Free Radic Biol Med* 2002;32:474-80.
30. Elmetts CA, Ledet JJ, Athar M. Cyclooxygenases: mediators of UV-induced skin cancer and potential targets for prevention. *J Invest Dermatol* 2014;134:2497-502.
31. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121(2):252-8.
32. Stern RS, Bolshakov S, Nataraj AJ, Ananthaswamy HN. p53 mutation in nonmelanoma skin cancers occurring in psoralen ultraviolet A-treated patients: evidence for heterogeneity and field cancerization. *J Invest Dermatol* 2002;119(2):522-6.
33. Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol* 2005;124(3):505-13.
34. Greinert R, Breitbart EW, Mohr P, Volkmer B. Health initiatives for the prevention of skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:485-99.
35. Krickler A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60(4):489-94.
36. Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z i sur. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31(1):26-35.
37. U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. TP53. Dostupno na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53#location>.
38. Stojnev S, Golubović M, Babović P. Mutacije TP53 gena-od čuvara genoma do onkogena. Dostupno na: <http://publisher.medfak.ni.ac.rs/2010-html/1-broj/1Slavica%Stojnev%20MUTACIJE%20TP53%20GENA-59-63.pdf>.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sunburn prevalence among adults-United States, 1999, 2003, and 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(21):524-8.
40. Rosen H, Schmidt B, Lam HP i sur. Management of nevus sebaceous and the risk of basal cell carcinoma: an 18-year review. *Pediatr Dermatol* 2009;26(6):676-81.
41. Turan E, Buyukgural B, Ilhan Celik O. Simultaneous occurrence of two squamous cell carcinomas developing in a nevus sebaceous. *Arch Iran Med* 2015;18(4):253-6.

42. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA i sur. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136(8):1007-11.
43. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT i sur. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(1):231-8.
44. Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P i sur. Tobacco smoking, snuff dipping and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2005;92:1326-8.
45. Hughes MC, Olsen CM, Williams GM, Green AC. A prospective study of cigarette smoking and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2014;306(9):851-6.
46. Celić D, Lipozenčić J. Carcinoma basocellulare. U: Lipozenčić J, ur. *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;54-61.
47. Celić D. Carcinoma spinocellulare. U: Lipozenčić J, ur. *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009;61-73.
48. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P i sur. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:389-95.
49. Bouwes Bavinck JN, Plasmeijer EL, Feltkamp MC. Beta-papillomavirus infection and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2008;128:1355-8.
50. Weinstock MA, Coulter S, Bates J i sur. Human papillomavirus and widespread cutaneous carcinoma after PUVA photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1995;131:701-4.
51. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D. Human papillomavirus infections in non melanoma skin cancers from renal transplant recipients and non immunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:802-11.
52. Wilkins K, Turner R, Dolev JC i sur. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;(54):189-206.
53. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348(17):1681-91.
54. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H i sur. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143:513-19.
55. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P i sur. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
56. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E i sur. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006; 81(8):1093-100.

57. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS i sur. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer* 1999;85(8):1758-64.
58. Karagas MR. Occurrence of cutaneous basal cell and squamous cell malignancies among those with a prior history of skin cancer. The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Invest Dermatol* 1994;102(6):10-13.
59. Diffey BL, Langtry JA. Skin cancer incidence and the ageing population. *Br J Dermatol* 2005;153:679-80.
60. Murone M, Rosenthal A, de Sauvage FJ. Hedgehog Signal Transduction: From Flies to Vertebrates. *Exp Cell Res* 1999;253:25-33.
61. Cross SS, Bury JP. The Hedgehog signaling pathways in human pathology. *Curr Diag Pathol* 2004;10:157-68.
62. Reifenberger J, Ruzicka T. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer Medizin, 2009;1354-5.
63. Murphy GM, Dowd PM, Hudspith BN i sur. Local increase in interleukin-1 like activity following UVB irradiation of human skin in vivo. *Photodermatol* 1989;6(6):268-74.
64. Bergfelt L. UV-related skin conditions and Langerhans cell populations in human skin. *Acta Derm Venerol* 1993;73(3):194-6.
65. Young LC, Listgarten J, Trotter MJ i sur. Evidence that dysregulated DNA mismatch repair characterizes human nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2008;158(1):59-69.
66. Iyer R, Pluciennik A, Burdett V, Modrich P. DNA mismatch repair: functions and mechanisms. *Chem Rev* 2006;106 (2):302-23.
67. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005;9(1):10-15.
68. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA i sur. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23:389-402.
69. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:35-48.
70. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:247-59.
71. Kauvar ANB, Cronin T, Roenigk R i sur. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: Basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Am Soc Dermatol Urg* 2015;2015:550-68.

72. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N i sur. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):125-43.
73. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008;159(6):1245-66.
74. Niles RM. The use of retinoids in the prevention and treatment of skin cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(3):299-303.
75. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Peck GL. Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. *J Dermatol* 1992;19 (11):715-8.
76. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM i sur. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(12):1164-72.
77. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R i sur. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716-28.
78. Bader RS. Basal cell carcinoma. Dostupno na: emedicine.medscape.com/article/276624-clinical. Pristupljeno: Rujan 15, 2015.
79. Mc Loone NM, Tolland J, Walsh M i sur. Follow-up of basal cell carcinomas: an audit of current practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):698-701.
80. Šitum M. Intraepidermalni karcinomi kože. U: Šitum M, ur. Smjernice u dijagnostici i liječenju najčešćih dermatoza i tumora kože. Zagreb: Naklada Slap;2012:257-9.
81. Brash DE. Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol* 2006;154(1):8-10.
82. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C i sur. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1989-2007.
83. Kauvar ANB, Arpey CJ, Hruza G i sur. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, Part II: Squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg* 2015;41:1214-40.
84. Monroe MM. Cutaneous Squamous cell carcinoma treatment and management. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1965430-treatment>. Pristupljeno: Srpanj 10, 2015.
85. Daniels G. Human Blood Groups: Introduction. In: Daniels G, ur. Human blood groups. Oxford:Wiley-Blackwell,2013;1-10.
86. Ellis H. James Blundell, pioneer of blood transfusion. *Br J Hosp Med* 2007;68:447.
87. Landsteiner K. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zbl Bakt* 1900;27:357-66.

88. Von Decastello A, Sturli A. Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. *Munchen Med Wochenschr* 1902;26:1090-5.
89. Epstein AA, Ottenberg R. A simple method of performing serum reactions. *Proc NY Path Soc* 1908;8:117-23.
90. Von Dungern E, Hirschfeld L. Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. *Z Immun Forsch* 1910;6:284-92.
91. Bernstein F. Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Klin Wochenschr* 1924;3:1495-7.
92. Bernstein F. Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Z Indukt Abstamm Vererb Lehre* 1925;37:237-70.
93. Morgan WT. A contribution to human biochemical genetics; the chemical bias of blood group specificity. *Proc R Soc B* 1960;151:308-47.
94. Watkins WM. Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis and P blood group systems. In: Harris H, Hirschhorn K, ur. *Advances in human genetics*. New York: Plenum Press,1981;1-136.
95. Saitou, N, Yamamoto, F. Evolution of primate ABO blood group genes and their homologous genes. *Molecular Biology and Evolution* 1997;14:399-411.
96. Moon T. An Examination of the relationship of ABO blood group and lifespan in a hospitalized population in the Southeastern United States, 2014. Dostupno na: <http://scholarscompass.vcu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=4347&context=etd>.
97. Daniels G. Human Blood Groups: ABO, H and Lewis Systems. In: Daniels G. *Human blood groups*. Oxford:Wiley-Blackwell,2013;11-95.
98. Pavelić J. Otkrivene dvije nove krvne grupe. *Medix* 2012;100:140-4.
99. Garratty G. Association of Blood Groups and Disease: Do blood group antigens and antibodies have a biological role? *Hist Philos Life Sci* 1996;18:321-44.
100. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. Koje krvne grupe postoje i koja je njihova rasprostranjenost. Dostupno na: www.hztm.hr/hr/content/2/darivanje-krvi/15/o-krvi.
101. Pavlica M. Mrežni udžbenik iz genetike. Dostupno na: www.genetika.biol.pmf.unizg.hr/pogl6.html.
102. Ivanković Z. Osnove imunohematologije i laboratorijskog testiranja. U: Grgičević D i sur. *Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi*. Zagreb:Medicinska naklada,2006;235-53.
103. Daniels GF, Fletcher A, Garraty G i sur. Blood group terminology 2004: From the International Society of Blood Group Transfusion Committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang* 2004;87:304-16.

104. Koda Y, Soejima M, Kimura H. Structure and expression of H-type GDP-L-fucose:beta-D-galactoside 2-alfa-L-Fucosyltransferase gene (FUT1). *J Biol Chem* 1997;272:7501-5.
105. Koda Y, Soejima M, Wang B, Kimura H. Structure and expression of the gene encoding 2-alfa-L-fucosyltransferase (FUT2). *Eur J Biochem* 1997;246:750-5.
106. Storry JR, Ollson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology* 2009;25:48-59.
107. Lowe, J. B. Carbohydrate-associated blood group antigens: The ABO, H/Se and Lewis loci. In: Garratty G. *Immunobiology of Transfusion Medicine*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994;3-36.
108. Morgan WTJ, Van Heyningen R. The occurrence of A, B and O blood group substances in pseudo-mucinous ovarian cyst fluids. *Br J Exp Path* 1994;25:5-15.
109. Kobata A. Isolation of oligosaccharides from human milk. *Methods Enzymol* 1978;50:262-71.
110. Lundblad A. Oligosaccharides from humane urine. *Methods Enzymol* 1978;50:226-35.
111. Oriol R. ABO, Hh, Lewis and secretion. Serology, genetics and tissue distribution. In: Cartron J-P, Rouger P, ur. *Blood Cell Biochemistry*. New York: Plenum Press, 1995;6;36-73.
112. Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J i sur. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie* 2001;83(7):565-73.
113. Albert, MJ. Epidemiology and molecular biology of vibrio cholerae O139 bengal. *The Indian Journal of Medical Research* 1996;104:14-27.
114. Cheng Y, Cheng G, Chui CH i sur. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *Jama* 2005;293(12):1450-1.
115. Hein HO, Sorensen H., Suadicani P, Gyntelberg, F. The Lewis blood group-a new genetic marker of ischaemic heart disease. *J Int Med* 1992;232(6):481-7.
116. Kalayanarooj S, Gibbons RV, Vaughn, D i sur. Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections. *J Inf Dis* 2007;195(7):1014-17.
117. Shimazu T, Shimaoka M, Sugimoto H i sur. Does blood type B protect against haemolytic uraemic syndrome? An analysis of the 1996 Sakai outbreak of Escherichia coli O157:H7 (VTEC O157) infection. The Osaka HUS critical care study group. *J Infect* 2000;41(1):45-9.
118. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Socioeconomic status, ABO phenotypes and risk of ischaemic heart disease: An 8-year follow-up in the Copenhagen male study. *J Cardiovasc Risk* 2000;7(4):277-83.

119. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Airborne occupational exposure, ABO phenotype and risk of ischaemic heart disease in the Copenhagen male study. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9(4):191-8.
120. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Airborne occupational exposure, ABO phenotype, and risk of obesity. *Int J of Obesity* 2005;29(6):689-96.
121. Lee HH, Wu HY, Chuang YC i sur. Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of stomach cancer in Taiwan. *Anticancer Research* 1990;10(4):875-81.
122. Marinaccio M, Traversa A, Carioggia E i sur. Blood groups of the ABO system and survival rate in gynecologic tumors. *Minerva Ginecologica* 1995;47(3):69-76.
123. Sun W, Wen CP, Lin J i sur. ABO blood types and cancer risk-a cohort study of 339,432 subjects in Taiwan. *Cancer Epidemiol* 2015;39(2):150-6.
124. Wolpin BM, Kraft P, Gross M i sur. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010;70(3):1015-23.
125. Nakao M, Matsuo K, Hosono S i sur. ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer in a Japanese population. *Cancer Sci* 2011;102(5):1076-80.
126. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Brit Med Jour* 1953;1(4814):799-801.
127. Li B, Tan B, Chen C i sur. Association between the ABO blood group and risk of common cancers. *J Evid Based Med* 2014;7(2):79-83.
128. Wang Z1, Liu L, Ji J i sur. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2012;13(10):13308-21.
129. Tursen U, Tiftik EN, Unal S i sur. Relationship between ABO blood groups and skin cancers. *Dermatol Online J* 2005;11(3):44.
130. Cihan YB, Baykan H, Kavuncuoglu E i sur. Relationships between skin cancers and blood groups-link between non-melanomas and ABO/Rh factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(7):4199-203.
131. Xie J, Qureshi AA, Yunhui Li, Han J. ABO blood group and incidence of skin cancer. *Plos One*. Lipanj 8, 2010. Dostupno na: journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011972. Pristupljeno: Kolovoz 4, 2010.
132. Ghazizadeh M, Kagawa S, Kurokawa K. A, B, O (H) blood group antigen distribution in normal skin and squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Res* 1983;11:267-9.
133. Holborow EJ, Brown PC, Glynn LE i sur. The distribution of the blood group A antigen in human tissues. *J Exp Pathol* 1960;41(4):430-7.

134. Graziano SL, Tatum AH, Gonchoroff NJ i sur. Blood group antigen A and flow cytometric analysis in resected early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3(1):87-93.
135. Kay HEM, Wallace DMA. A and B antigens of tumors arising from urinary epithelium. *J Natl Cancer Inst* 1961;26:1349-65.
136. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999;1473:247-66.
137. Le Pendu J, Marionneau S, Cailleau-Thomas A i sur. ABH and Lewis histo blood groups antigens in cancer. *APMIS* 2001;109:9-31.
138. Coon JS, Weinstein RS. Blood group-related antigens as markers of malignant potential and heterogeneity in human carcinomas. *Human Pathol* 1986;17:1089-106.
139. Orntoft TF, Meldgaard P, Pedersen B, Wolf H. The blood group ABO gene transcript is down-regulated in human bladder tumors and growth-stimulated urothelial cell lines. *Cancer Research* 1996;56:1031-6.
140. Orntoft TF, Wolf H, Watkins W. Activity of the human blood group ABO, Se, H, Le and X-gene encoded glycosyltransferases in normal and malignant bladder urothelium. *Cancer Res* 1988;48:4427-33.
141. Ichikawa D, Handa K, Hakomori S. Histo-blood group A/B antigen deletion/reduction vs. continuous expression in human tumor cells as correlated with their malignancy. *Int J Cancer* 1998;76(2):284-9.
142. Kominato Y, Hata Y, Takizawa H i sur. Expression of human histo-blood group ABO genes is dependent upon DNA methylation of the promoter region. *J Biol Chem* 1999;274(52):37240-50.
143. Chihara Y, Sugano K, Kobayashi A i sur. Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene. *Lab Invest* 2005;85(7):895-907.
144. Dabelsteen E, Gao S. ABO blood-group antigens in oral cancer. *J Dent Res* 2005;84(1):21-8.
145. Yuan M, Itzkowitz SH, Palekar A i sur. Distribution of blood group antigens A, B, H, Lewis a, and Lewis b in human normal, fetal, and malignant colonic tissue. *Cancer Res*;45(9):4499-511.
146. Wiley EL, Mendelsohn G, Eggleston JC. Distribution of carcinoembryonic antigens and blood group substances in adenocarcinoma of the colon. *Lab Invest* 1981;44(6):507-13.
147. Ernst C, Thurin J, Atkinson B, Wurzel H, Herlyn M. Monoclonal antibody localization of A and B isoantigens in normal and malignant fixed human tissues. *Am J Pathol* 1984;117(3):451-61.

148. Uemura K, Hattori H, Ono K i sur. Expression of Forssman glycolipid and blood group-related antigens A, Le(x), and Le(y) in human gastric cancer and in fetal tissues. *Jpn J Exp Med* 1989;59(6):239-49.
149. David L, Leitao D, Sobrinho-Simoes M i sur. Biosynthetic basis of incompatible histo-blood group A antigen expression: anti-A transferase antibodies reactive with gastric cancer tissue of type O individuals. *Cancer Res* 1993;53(22):5494-500.
150. Clausen H, Hakomori S, Graem N, Dabelsteen E. Incompatible A antigen expressed in tumors of blood group O individuals: immunochemical, immunohistologic and enzymatic characterization. *J Immunol* 1986;136:326-30.
151. Grote T, Logsdon CD. Progress on molecular markers of pancreatic cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:508-14.
152. Pavlović I, Radovanović D, Stevanović D i sur. Značaj određivanja preoperativnog nivoa tumorskih markera CEA i CA 19-9 u serumu u odnosu na stadijum bolesti kolorektalnog karcinoma. *Materia Medica* 2010;26:143-50.
153. Šitum M, Buljan M, Bulat V i sur. The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 2008;32(2):167-70.
154. Corona R, Dogliotti ED, Errico M. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population. *Arch Dermatol* 2001;137(9):1162-8.
155. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. Chichester: John Wiley, 1990;19-20.
156. Peduzzi P, Concato J, Kemper E i sur. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-9.
157. Popis stanovništva 2011.g. Dostupno na:
www.dzs.hr/Hrv/censuses2011/results/censustabshtm.htm.
158. Šimić D, Prohić A, Šitum M, Zeljko Penavić J. Risk factors associated with the occurrence of basal cell carcinoma. *Coll Antropol* 2010;1:147-50.
159. Sanchez G, Nova J, de la Hoz F. Risk factors for squamous cell carcinoma, A study by the national dermatology center of Colombia. *Actas Dermo-Sifilograficas* 2013;104:672-8.
160. Dahl E, Aberg M, Rausing A, Rausing EL. Basal cell carcinoma. An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992;70:104-8.
161. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer* 1996;67(1):24-8.
162. Haluza D, Moshammer H, Kundi M, Cervinka R. Public (Skin) Health perspectives of gender differences in tanning habits and sun protective behaviour: a cross-sectional Questionnaire survey. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:124-31.

163. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Dostupno na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
164. Horsham C, Auster J, Sendall MC i sur. Interventions to decrease skin cancer risk in outdoor workers: update to a 2007 systematic review. *BMC Res Notes* 2014;7:1-8.
165. Schmitt J, Diepgen T, Bauer A. Occupational exposure to non-artificial UV-light and non-melanocytic skin cancer - a systematic review concerning a new occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:250-63.
166. Schmitt J, Seidler A, diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011;164:291-307.
167. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD i sur. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:164-9.
168. English DR, Armstrong BK, Kricger A I sur. Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 1998;77:347-53.
169. de Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 1999;35:2003-9.
170. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD i sur. Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:157-63.
171. Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011;127:791-817.
172. Marks R, Jolley D, Leclerc S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratosis and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust* 1990;152:62-6.
173. Schwartz RA. Lentigo. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1068503-clinical#b4>.
174. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:4-7.
175. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan. Chronic actinic damage of facial skin. *Clin Dermatol* 2014;32:752-62.
176. Coleman NM. Actinic keratosis pathology. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1976538-overview>.
177. Bonkevitch F, Souza PR. Cutis rhomboidalis protects skin from malignant epithelial tumors. *Med Hypotheses* 2014;82(6):652-3.
178. Walther U, Kron M, Sander S i sur. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J dermatol* 2004;151:170-8.

179. McBride P, Olsen CM, Green AC. Tobacco smoking and cutaneous squamous cell carcinoma: a 16-year longitudinal population-based study. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2011;20(8):1778-83.
180. Marionneau S, Le Moullac-Vaidye B, Le Pendu J. Expression of histo-blood group A antigen increases resistance to apoptosis and facilitates escape from immune control of rat colon carcinoma cells. *Glycobiology* 2002;12:851-6.
181. Menoret A, Otry C, Labarriere N I sur. The expression of carbohydrate blood group antigens correlates with heat resistance. *J Cell Sci* 1995;108:1691-701.
182. Sheng L, Sun X, Zhang L, Su D. ABO blood group and nasopharyngeal carcinoma risk in a population of Southeast China. *Int J Cancer* 2013;133:893-7.
183. Ben Q, Wang K, Yuan Y, Li Z. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. *Int J Cancer* 2011;128:1179-86.
184. Hsiao LT, Liu NJ, You SL, Hwang LC. ABO blood group and the risk of cancer among middle-aged people in Taiwan. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(4):31-6.

11 BIOGRAFIJA

Rođena sam 01. ožujka 1971. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala sam 1996. godine te sam iste godine započela pripravnički staž u Klinici za plućne bolesti Jordanovac. Nakon položenog državnog ispita radila sam u ambulatni obiteljske medicine u Zagrebu, a od 2002. godine djelatnik sam Poliklinike Medikol. Specijalizaciju iz dermatologije i venerologije odradila sam u Klinici za dermatologiju i venerologiju KBC Zagreb, u tijeku koje sam završila stručni poslijediplomski studij i upisala doktorski studij. Nakon položenog specijalističkog ispita 2007. godine radim kao dermatovenerolog u Poliklinici Medikol. Stručno sam se usavršavala u Zürichu u području primjene Neodimium YAG lasera u dermatologiji.

Uže područje mog interesa su zloćudni tumori kože na temu kojih sam autor i koautor radova publiciranih u indeksima Current Contents, Science Citation Index Expanded te ostalim indeksiranim časopisima, dva poglavlja u udžbeniku iz dermatološke onkologije u Hrvatskoj i jednog poglavlja u udžbeniku iz dermatološke onkologije u Turskoj.