

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Drago Baković

**Trendovi incidencije i mortaliteta od
mezotelioma u Hrvatskoj od 2001. do 2021.
godine**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Šekerije, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

MPM – maligni pleuralni mezoteliom

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ECIS – Europski informacijski sustav za rak (engl. *European Cancer Information System*)

OSHA – Uprava za sigurnost i zdravlje na radu (engl. *Occupational Safety and Health Administration*)

IARC – Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*)

CEZIH – Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

MKB-10 – 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

AAPC – prosječna godišnja postotna promjena (engl. *Average Annual Percentage Change*)

APC – godišnja postotna promjena (engl. *Annual Percent Change*)

GBD – Globalno opterećenje bolešću (engl. *Global Burden of Disease*)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija, uzroci i globalni utjecaj mezotelioma	1
1.2. Globalni trendovi incidencije i smrtnosti od mezotelioma.....	3
1.3. Povijesna uporaba i zakonska regulacija azbesta u Hrvatskoj.....	6
1.4. Klinička slika, dijagnoza i liječenje mezotelioma.....	8
2. HIPOTEZA	10
3. CILJEVI RADA	11
4. MATERIJALI I METODE.....	12
4.1. Izvori podataka.....	12
4.2. Statistička analiza	13
5. REZULTATI.....	14
5.1. Incidencija	14
5.2. Mortalitet.....	20
6. RASPRAVA.....	25
7. ZAKLJUČAK.....	27
8. ZAHVALE	28
9. LITERATURA	29
10. ŽIVOTOPIS	37

SAŽETAK

Trendovi incidencije i mortaliteta od mezotelioma u Hrvatskoj od 2001. do 2021. godine

Drago Baković

Cilj: Cilj ovog rada je istražiti trendove incidencije i mortaliteta za mezoteliom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2021. godine i usporediti ih s drugim populacijama.

Metode: Podaci o incidenciji i mortalitetu mezotelioma za period od 2001. do 2021. godine preuzeti su iz baza Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Dobno-standardizirane stope incidencije i mortaliteta izračunate su metodom direktne standardizacije koristeći Standardno europsko stanovništvo. Trendove incidencije i mortaliteta analizirali smo pomoću Joinpoint programa, verzija 5.1.0. travanj 2024.

Rezultati: Unatoč porastu incidencije i mortaliteta u prvom dijelu promatranog razdoblja, u drugoj polovici 2010-ih dolazi do promjene trendova pri čemu je prvo zabilježen statistički značajan pad incidencije, a posljedično i mortaliteta. Tijekom ukupnog razdoblja istraživanja, ipak je zabilježen porast incidencije mezotelioma, osobito među muškarcima i starijom populacijom. U populaciji starijoj od 75 godina, incidencija je porasla za 210% kod muškaraca i 273% kod žena. U 2021. godini, incidencija mezotelioma u Hrvatskoj bila je niža od prosjeka Europske unije, no zbog kasnije zabrane uporabe azbesta i smanjene dijagnostičke aktivnosti tijekom pandemije COVID-19, ne može se isključiti mogućnost ponovnog rasta incidencije.

Zaključak: Trendovi incidencije mezotelioma u Hrvatskoj slični su onima u zemljama Zapadne Europe s povijesno razvijenom brodogradnjom. Međutim, zbog relativno kasnog uvođenja regulacije uporabe azbesta u profesionalnom okruženju, trendovi incidencije i mortaliteta u Hrvatskoj razlikuju se od onih u ostatku Europske Unije. U narednim desetljećima se očekuje značajniji pad incidencije i mortaliteta u svim zemljama Europske Unije.

Ključne riječi: mezoteliom, incidencija, mortalitet, trendovi, Hrvatska

SUMMARY

Incidence and mortality trends of mesothelioma in Croatia from 2001 to 2021

Drago Baković

Objective: This work aims to investigate the incidence and mortality trends for mesothelioma in the Republic of Croatia from 2001 to 2021 and compare them with other populations.

Methods: Data on the incidence and mortality of mesothelioma from 2001 to 2021 were taken from the databases of the Croatian Institute of Public Health. We calculated age-standardized incidence and mortality rates using the direct standardization method using the Standard European Population. Incidence and mortality trends were analyzed using the Joinpoint program, version 5.1.0. April 2024

Results: Despite an increase in incidence and mortality in the first part of the observed period, the second half of the 2010s saw a change in trends, with a statistically significant decline in incidence, followed by a consequent reduction in mortality. However, over the entire research period, there was an overall increase in the incidence of mesothelioma, particularly among men and the elderly population. Among those over 75 years old, the incidence rose by 210% in men and 273% in women. In 2021, the incidence of mesothelioma in Croatia was lower than the European Union average, but due to the later ban on asbestos use and reduced diagnostic activity during the COVID-19 pandemic, the possibility of a future increase in incidence cannot be excluded.

Conclusion: Mesothelioma incidence trends in Croatia are similar to those in Western European countries with a historically developed shipbuilding industry. However, due to the relatively late introduction of the regulation of the use of asbestos in the professional environment, incidence and mortality trends in Croatia differ from those in the rest of the European Union. In the coming decades, a significant decrease in incidence and mortality is expected in all countries of the European Union.

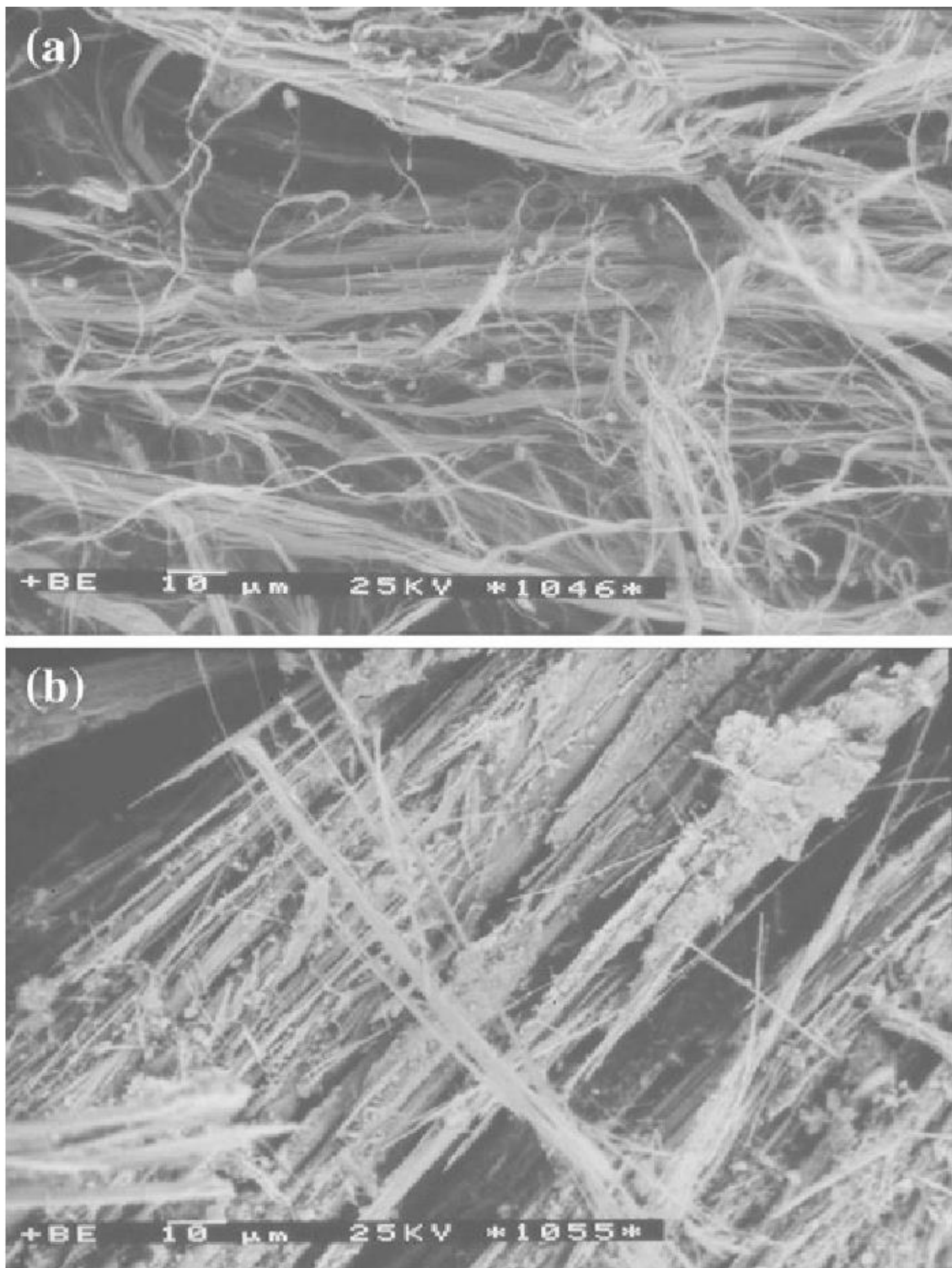
Keywords: mesothelioma, incidence, mortality, trends, Croatia

1. UVOD

1.1. Definicija, uzroci i globalni utjecaj mezotelioma

Mezoteliom predstavlja rijetku i agresivnu malignu neoplazmu seroznih membrana, čija dijagnostika je obilježena izazovima zbog raznolikosti histoloških podtipova (1, 2). Razlikujemo tri osnovna oblika mezotelioma: pleuralni, perikardijalni i peritonealni, pri čemu pleuralni oblik predstavlja preko 90% svih slučajeva mezotelioma (3). Histološki, mezoteliomi se mogu kategorizirati kao epiteloidni, sarkomatoidni ili bifazni (2).

Predominantni etiološki faktor za mezoteliom identificiran je kao azbest, posebno njegova amfibolna forma (4). Interakcija izloženosti azbestu s genetskim predispozicijama, uključujući nisku aktivnost mEH enzima i brzu acetilaciju putem NAT2, može značajno povećati vjerojatnost za razvoj ove bolesti (5). Zabilježeni su i slučajevi mezotelioma kod pacijenata koji nisu profesionalno izloženi azbestu, uključujući pojedine slučajeve kod djece (6, 7). Ostali potencijalni uzroci uključuju genetske faktore, pušenje, izlaganje radijaciji te virusne infekcije (8). Nedostatak jasnih dokaza o direktnim uzrocima u slučajevima bez profesionalne izloženosti azbestu može se pripisati neadekvatnoj osjetljivosti u procjeni izloženosti azbestu i njegovoj prisutnosti u okolišu, uključujući prirodne izvore te industrijsko zagađenje (4). Među rijetkim potvrđenim uzrocima mezotelioma navodi se i ionizirajuće zračenje, iako ono čini minimalni postotak slučajeva (9).



Slika 1 Prikaz razlika u strukturi vlakana između krizotila a) i krocidolita b) skenirajućim elektronskim mikroskopom. Slika preuzeta iz rada „Thermal decomposition of asbestos-containing materials“ uz dozvolu autora (10).

Pored toga, duže razdoblje latencije, koje se kreće između 20 i 60 godina, s prosječnim razdobljem od 40 godina, izrazito utječe na dijagnostiku i terapijske intervencije za mezoteliom (11). Dužina razdoblja latencije ovisi o intenzitetu i modalitetu izloženosti azbestu (12).

Također, globalna incidencija i smrtnost od mezotelioma pokazuju stalni porast, posebno u zemljama s višim dohotkom, pri čemu najviše stope incidencije bilježe zemlje Europe i Oceanija (13, 14). Povezanost visokih stopa s razvojem industrija koje koriste azbest, kao što su brodogradnja i proizvodnja azbestnog cementa, posebno je naglašena u Australiji, Belgiji, Velikoj Britaniji i ostalim zemljama Europe (15). Procjenjuje se da od mezotelioma godišnje umire oko 38,400 ljudi širom svijeta (13, 16).

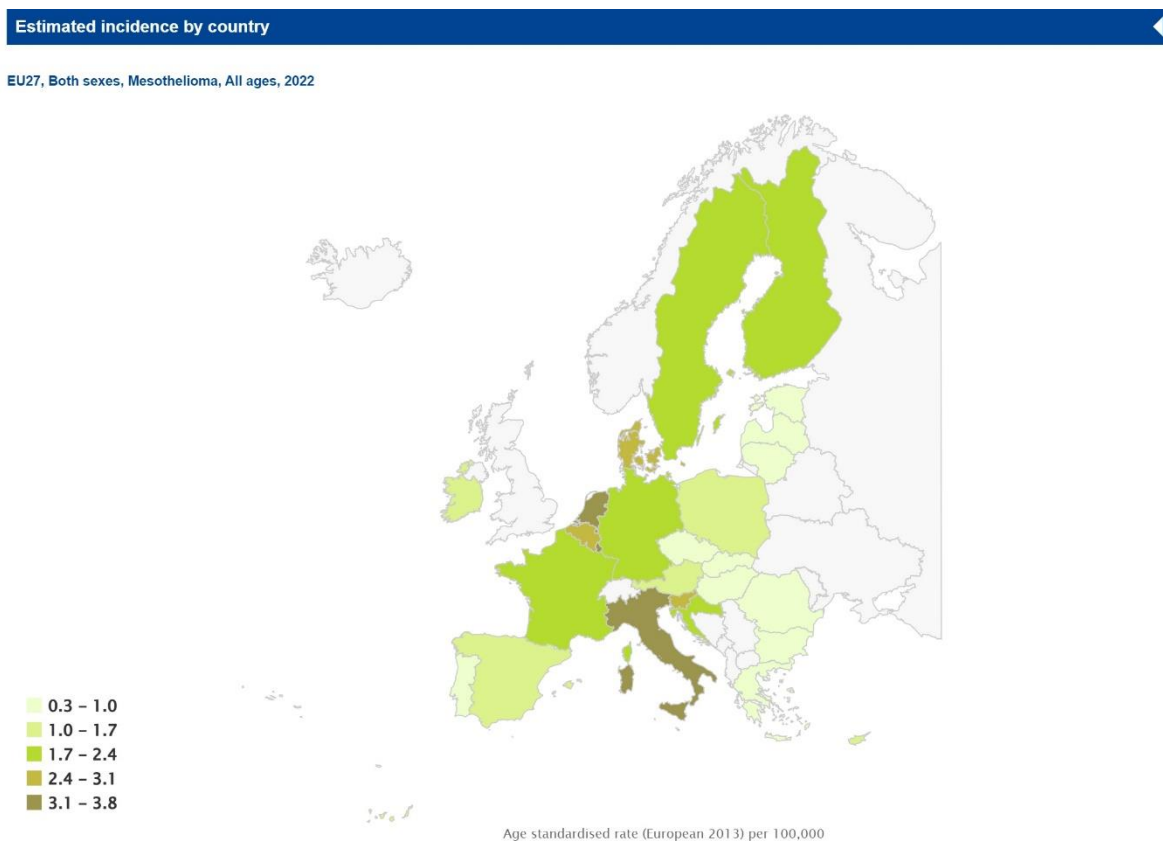
Niz strategija za prevenciju mezotelioma predložen je u cilju smanjenja izloženosti azbestu, uključujući sanaciju okoliša i obavještanje javnosti o rizicima u zagađenim područjima (17). Također, razvijaju se inovativne dijagnostičke metode poput testiranja serumskih biomarkera (18). Uz to, istražuju se pristupi smanjenju upale i autofagije te ciljanju regulatornih puteva upale inducirane azbestom (19, 20). Složenost globalne regulacije azbesta i njezin učinak na pojavnost mezotelioma varira među zemljama; dok neke bilježe smanjenje incidencije nakon implementacije propisa, druge pokazuju promjene u epidemiološkom obrascu bolesti, uključujući povećanje slučajeva kod žena (15, 21).

Uvid u globalni utjecaj mezotelioma ključan je za definiranje javnozdravstvenih politika i prioriteta u istraživanjima, naglašavajući važnost prilagođenih usluga podrške te ekonomski teret bolesti, posebno u zemljama s visokom prevalencijom izloženosti azbestu (22, 23, 24).

1.2. Globalni trendovi incidencije i smrtnosti od mezotelioma

Incidencija malignog pleuralnog mezotelioma (MPM) pokazuje različite obrasce prostorne raspodjele u pojedinim dijelovima svijeta. U općoj svjetskoj populaciji ona iznosi 2-3 slučaja na 100 000 stanovnika godišnje, dok je u Republici Hrvatskoj stopa incidencije mezotelioma 1,49 slučajeva na 100 000 stanovnika za 2021. godinu – 2,98/100 000 među muškarcima, 0,54/100 000 među ženama. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u 2021. godini zabilježeno je 66 novih slučajeva mezotelioma u Republici Hrvatskoj.

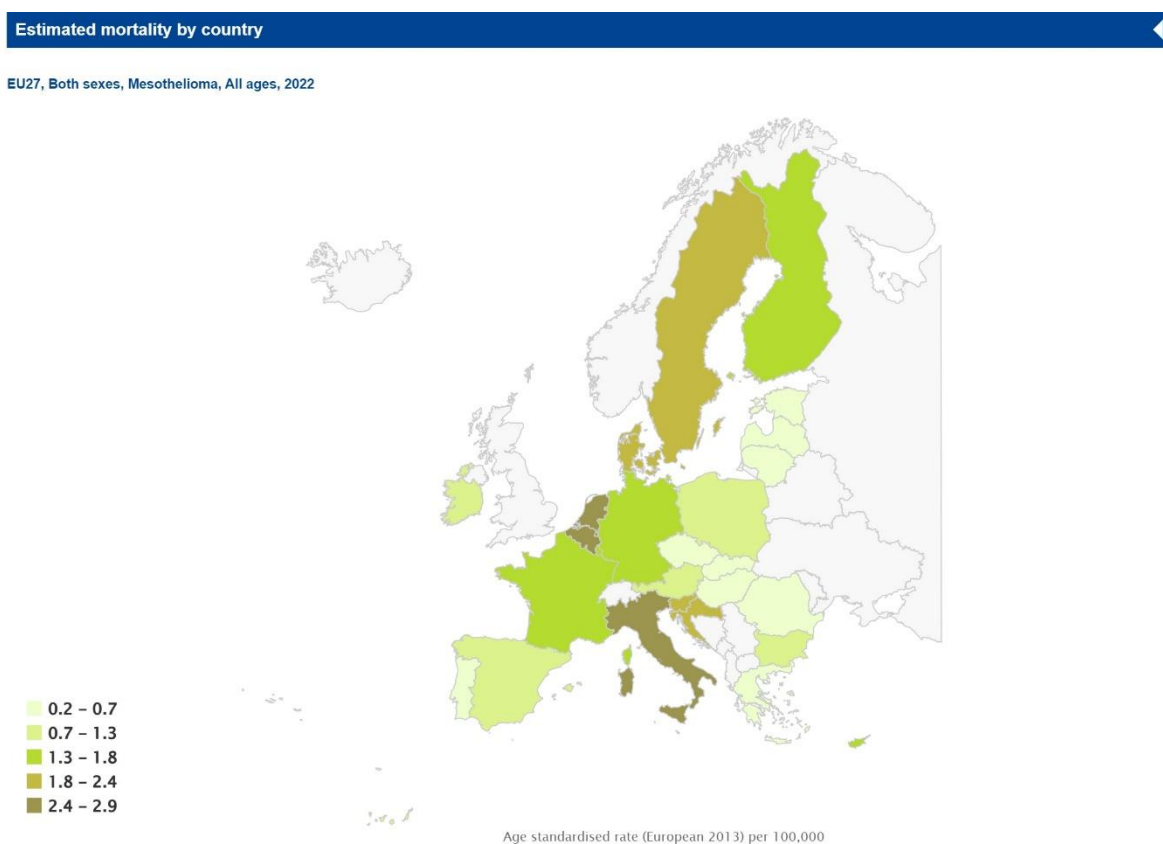
Zahvaljujući politikama koje su ograničile uporabu azbesta, u brojnim zemljama je zamijećen trend pada u dobno standardiziranim stopama incidencije i mortaliteta (25, 26). Ovu tvrdnju potvrđuju i podaci iz Australaskog registra mezotelioma koji ukazuju na smanjenje ovih stopa, posebice među muškom populacijom (27). S druge strane, godišnja incidencija MPM u Sjedinjenim Američkim Državama ostala je relativno konstantna (28).



Slika 2 Procijenjena incidencija mezotelioma u zemljama Europske unije, 2022. Izvor: ECIS - European Cancer Information System, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

Unatoč smanjenu stope smrtnosti u pojedinim zemljama, i dalje je prisutna značajna razlika između pojedinih dijelova svijeta. U Europi se primjećuje usporavanje prethodnog uzlaznog trenda incidencije MPM, no i dalje sa značajnim varijacijama u rasponu od 3,8 na 100 000 u određenim zemljama do manje od 0,3 na 100 000 u drugim (29). Od pojedinih zemalja, najviše stope se bilježe u Australiji, Belgiji i Velikoj Britaniji (15). U Južnoj Africi stope mezotelioma su se stabilizirale nakon zabrane upotrebe i proizvodnje azbesta (30). S druge strane, u Brazilu, koji je do nedavno bio istaknuti proizvođač i potrošač azbesta, stopa smrtnosti je relativno niska. Kada izuzmemo Brazil, za koji se smatra da se većina bolesti

povezanih sa izloženošću azbestu ne prijavljuje (31), ostale navedene varijacije su u skladu s povijesnom izloženošću azbestu u pojedinim zemljama (32).



Slika 3 Procijenjeni mortalitet od mezotelioma u zemljama Europske unije, 2022. Izvor: ECIS - European Cancer Information System, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

Povijesna uporaba azbesta, osobito u industrijama kao što su brodogradnja i proizvodnja azbestnog cementa, značajno je utjecala na globalne trendove mezotelioma (15). Slična raspodjela je prisutna i u Hrvatskoj, pri čemu distribucija slučajeva pokazuje geografske razlike, s višim stopama incidencije među muškarcima u obalnim područjima, vjerojatno zbog povijesnih aktivnosti brodogradnje i industrijske izloženosti azbestu (33). Međutim, izravna usporedba trendova mezotelioma u Hrvatskoj s globalnim prosjecima i pojedinim zemljama nije iscrpno istražena u dostupnoj literaturi.

Različite zemlje implementirale su strategije prevencije i kontrole mezotelioma s različitim razinama uspjeha. U zemljama poput Sjedinjenih Američkih Država, Kanade, Ujedinjenog Kraljevstva, Italije, Njemačke, Norveške i Izraela dokumentirano je smanjenje

rizika od raka pluća, dok je smanjenje rizika od mezotelioma bilo manje izraženo, vjerojatno zbog duljeg razdoblja latencije bolesti (34).

1.3. Povijesna uporaba i zakonska regulacija azbesta u Hrvatskoj

Pregled literature otkriva oskudnost eksplicitnih podataka o najranijim slučajevima mezotelioma u Hrvatskoj. Najraniji dostupni podaci se odnose na kasne 80-te, koji ističu najizraženije stope u Istarskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji. Na prevalenciju mezotelioma u Hrvatskoj znatno utječe postojanje industrije povezane s azbestom, posebno koncentrirane u obalnim regijama (35). Primijećeno je da stopa incidencije u tim područjima, posebice u Splitsko-dalmatinskoj županiji značajno raste i tijekom 2000-ih (36, 37). Usporedne analize pokazuju da je incidencija mezotelioma u Hrvatskoj veća nego u drugim zemljama srednje i istočne Europe, te je malo vjerojatno da će se taj trend uskoro smanjiti s obzirom na produljeno latentno razdoblje bolesti (29).

Od kada se prvi put pojavila azbestoza u Velikoj Britaniji 1906. godine, zdravstvene organizacije širom svijeta bore se protiv azbestne industrije u nastojanju da dokažu njegovu štetnost i postignu potpunu zabranu korištenja ovog minerala (38). Azbest je, unatoč jasnim upozorenjima o opasnostima, ostao popularan zbog svoje pristupačnosti i niske cijene gotovo tijekom cijelog 20. stoljeća. Globalna svijest o rizicima povezanim s azbestom počela je rasti 1927. godine nakon objave članka koji je opisivao azbestozu, čime se zdravstvena zaštita počela postavljati iznad ekonomskih prednosti azbesta (39). Dodatno, nekoliko godina nakon prve dokumentacije bolesti, uspostavljena je veza između azbesta i raka pluća kod radnika u azbestno-tekstilnoj industriji (40). Nadalje, počelo je strože nadziranje koncentracije azbestne prašine na radnim mjestima, a 1983. godine, Uprava za sigurnost i zdravlje na radu (OSHA) i Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) postavili su maksimalno dopuštenu koncentraciju azbestnih vlakana na 0,05 vlakana po mililitru zraka (41). Za usporedbu, raniji standardi dopuštali su do 177 000 azbestnih čestica po litri zraka (42). Kroz godine, inicijative za zabranu rudarenja, obrade, trgovine i upotrebe azbesta i azbestnih materijala sve su intenzivnije, težeći ka potpunoj zabrani korištenja ovog minerala (43).

Od 1999. godine, EU provodi mjere koje ograničavaju upotrebu i promet azbestnih proizvoda, a potpuna zabrana svih vrsta azbesta unutar EU stupila je na snagu 1. siječnja 2005. godine (44). Unatoč postojanju pravilnika kojeg je 1995. godine objavio Hrvatski zavod

za toksikologiju, Hrvatska je usvojila EU direktivu tek 1. siječnja 2006., izdajući Listu otrova koja zabranjuje proizvodnju, promet i uporabu azbesta i azbestnih proizvoda (45, 46). Mjere navedene u ovoj listi primjenjuju se i danas.

Godinu dana nakon što je objavljena Lista otrova, 2007. godine, pažnja se usmjerila na radnike koji su profesionalno izloženi azbestu. Tada su uvedeni pravilnici i mjere za njihovu zaštitu. Uveden je Pravilnik o zaštiti radnika od rizika izloženosti azbestu, koji propisuje kako se postupati u radnom okruženju kontaminiranom azbestnom prašinom. Ovaj pravilnik određuje maksimalne dopuštene koncentracije azbestne prašine u profesionalnom okruženju i uspostavlja mjere za smanjenje izloženosti radnika azbestu te njihovu zaštitu. Dodatno, Pravilnik uključuje amandmane EU direktiva koje zahtijevaju čuvanje zdravstvenih kartona radnika izloženih azbestu najmanje 40 godina, uzimajući u obzir spori razvoj bolesti povezanih s azbestom te se specificira koje zdravstvene ustanove provode besplatne preglede za izložene radnike. Međutim, pravilnik ima određene nedostatke, jer ne štiti radnike koji se bave sakupljanjem uzoraka zraka ili materijala za analizu sadržaja azbesta, kao ni one koji pakiraju neoštećeni azbestni materijal, čija sigurnost u smislu izlaganja azbestnoj prašini nije potpuno dokazana (47).

Jedan od ključnih aspekata zaštite prava radnika je Lista profesionalnih bolesti koja definira što se smatra profesionalnom bolešću i njenim uzrocima. Do 2006. godine, Hrvatska, kao i druge članice Europske unije, trebale su uskladiti svoje liste s Preporukom Europske komisije o Listi profesionalnih bolesti (ACT Commission Recommendation 2003/670/EC) iz 2003. godine (48). Hrvatska je ažurirala svoju Listu, koja već od 1983. godine, temeljem Samoupravnog sporazuma o listi profesionalnih bolesti, uključuje azbestozu i druge patologije poput „plakova i difuznog zadebljanja pleure te benignog pleuralnog izljeva“ bez obzira na rezultate funkcionalnih testova. U nadopuni Liste iz 2002. godine, sve vrste pneumokonioza su klasificirane kao profesionalne bolesti, dok je azbest specificiran kao karcinogen odgovoran za nastanak tumora u profesionalnom okruženju (47, 49).

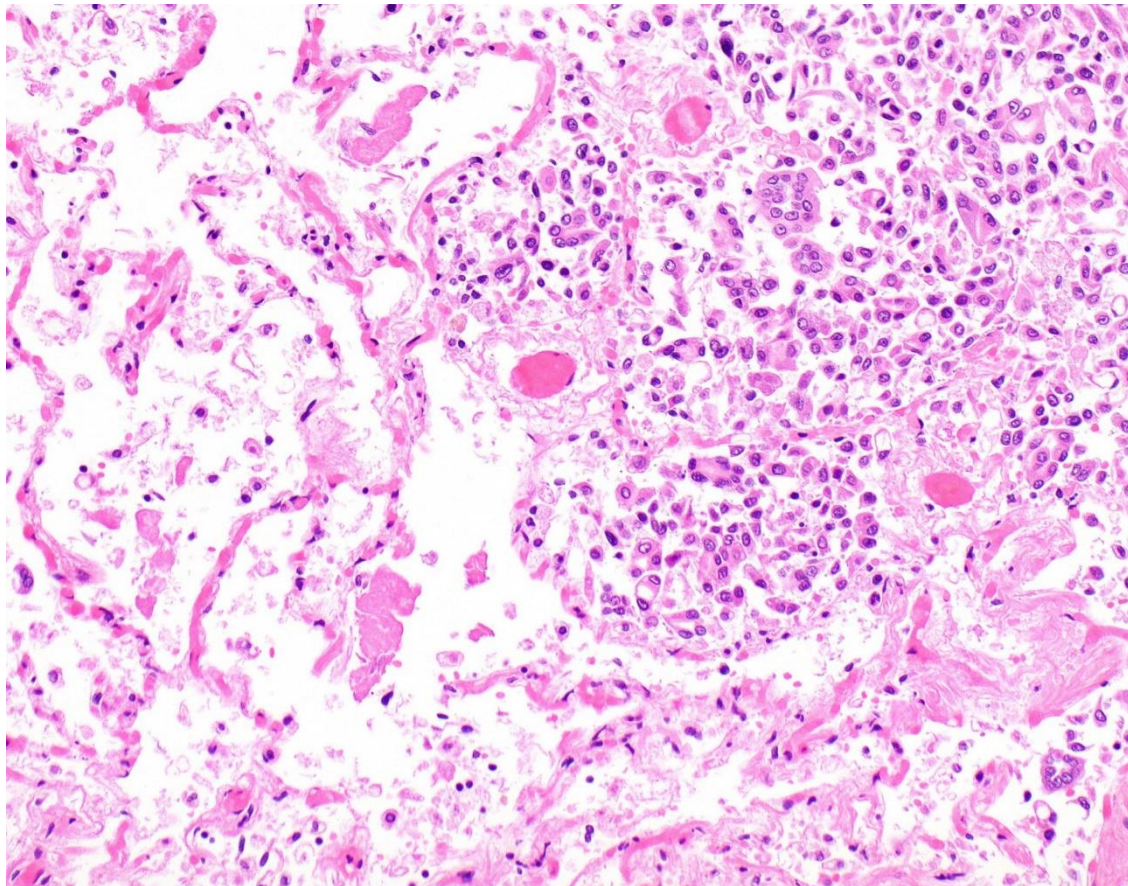
Jedan od ključnih zakona koji štiti radnike i omogućuje kontrolu profesionalnih bolesti kao što je azbestoza je Zakon o obveznom zdravstvenom nadzoru radnika profesionalno izloženih azbestu. Ovaj zakon precizira definiciju profesionalne izloženosti radnika, određuje metode i postupke za praćenje zdravstvenog stanja izloženih radnika te identificira nadležna

tijela zadužena za njegovu implementaciju. Članak 4. ovog Zakona specifično navodi profesionalne bolesti povezane s azbestom koje su obuhvaćene ovim zakonom, uključujući azbestozu (difuzna intersticijska plućna fibroza), bolesti pleure (plakovi pleuralne pleure, difuzna zadebljanja parijetalne i visceralne pleure, benigni pleuralni izljev), rak bronha i pluća te maligni mezoteliom seroznih membrana (pleura, peritoneum i perikard). Članak 5. dalje nalaže da se radnici podvrgavaju obaveznim zdravstvenim pregledima svake tri godine, neovisno o postojanju dokaza ili sumnje na profesionalnu bolest izazvanu azbestom (50).

1.4. Klinička slika, dijagnoza i liječenje mezotelioma

Prezentacija mezotelioma je često nespecifična, pogotovo kada se u obzir uzme dug period latencije. Neki od najčešćih simptoma uključuju dispneju, bol u prsima (kod MPM) te gubitak težine (51). U rjeđim tipovima mezotelioma, poput skrotalnog mezotelioma, pacijenti se mogu prezentirati hidrokplom (52).

Dijagnostički postupak kod ovih pacijenata može biti značajno otežan te uvelike ovisi o kliničko-patološkim i imunohistokemijskim značajkama. Bez obzira na utvrđene čimbenike rizika, mezoteliom je potrebno uzeti u obzir kao potencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji imaju pleuralni izljev ili respiratorne simptome (53). Citologija pleuralnog izljeva se pokazala vrijednim alatom u ranom postavljanju dijagnoze mezotelioma (54). Dijagnostička potpora dodatno je ojačana slikovnim metodama kao što su rendgenogram (X-zrake), kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonanca (MR) i pozitronska emisijska tomografija (PET), pri čemu torakoskopska biopsija i dalje ostaje konačna dijagnostička procedura (55). Rano postavljanje dijagnoze može biti otežano i pri citološkoj dijagnostici koja je dodatno komplicirana sličnošću između mezotelnih stanica i metastatskih malignih stanica, kao i između reaktivnih mezotelnih stanica i stanica mezotela (56). Ipak, primjena molekularnih markera, kao što su p16 i BAP1, značajno olakšavaju postavljanje dijagnoze (57).



Slika 4 Histološki prikaz invazije stanica malignog mezotelioma u plućni parenhim. Slika objavljena uz dozvolu autora. Izvor: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pleuramesothelioma.html>

Za mezoteliom je dostupan niz modaliteta liječenja, koji obuhvaćaju multimodalne strategije koje uključuju operaciju, kemoterapiju i radioterapiju. Kirurški pristupi evoluirali su od invazivnije ekstrapleuralne pneumektomije do manje invazivne proširene pleurektomije i dekortikacije (58). Uvođenje novog režima kemoterapije, posebice kombinacije pemetreksed/cisplatina poboljšalo je stope preživljenja (59), a krajem 2020. je odobrena i kombinacija nivolumaba i ipilimumaba za koju se očekuje da će dodatno poboljšati stope preživljenja i kvalitetu života (60). Uz navedene oblike liječenja, u fokusu istraživanja su i primjena imunoterapije koja koristi anti-PD-1, PD-L1 i CTLA-4 agense, kao i terapija CAR-T stanicama (61).

Unatoč multimodalnom pristupu i napretku liječenja, medijan preživljenja za mezoteliom iznosi 9-12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze (51).

2. HIPOTEZA

Trendovi incidencije i mortaliteta mezotelioma u Republici Hrvatskoj su u padu te su slični onima u zemljama Zapadne Europe.

3. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je istražiti trendove incidencije i mortaliteta od mezotelioma u Republici Hrvatskoj u periodu od 2001. do 2021. godine, pretpostaviti razloge mogućim promjenama i usporediti rezultate dobivene u drugim populacijama.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Izvori podataka

Podaci o incidenciji mezotelioma za period od 2001. do 2021. godine preuzeti su iz Registra za rak Republike Hrvatske. Registar je osnovan 1959. godine sa svrhom prikupljanja, obrade i analize podataka o incidenciji raka na razini ukupne populacije Hrvatske.

Podaci o malignim bolestima prikupljaju se iz više izvora: bolničke prijave otpuštanja pacijenata koristeći elektronički Bolesničko-statistički list - ONKO tip (obrazac JZ-ONK), vanbolničke elektroničke prijave malignih neoplazmi iz primarne zdravstvene zaštite iz CEZIH-a (obrazac JZ-NEO), te kopija histoloških ili citoloških nalaza. Ove prijave zdravstvene ustanove i privatni zdravstveni djelatnici dužni su slati Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u skladu s Godišnjim provedbenim planom i Programom statističkih istraživanja kojeg usvaja Sabor. Dodatno, koristi se i baza podataka Bolesničko-statističkih obrazaca Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo kao dopunski izvor informacija (62), a od 2023. godine i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje dostavlja podatke za iste dijagnoze za potrebe poboljšanja obuhvata, kvalitete i usklađivanja podataka (63). Izvor podataka o datumima i uzrocima smrti jest mortalitetna baza podataka Državnog zavoda za statistiku i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Od 1994. godine Registar za rak Republike Hrvatske punopravni je član Međunarodne udruge registara za rak (IACR) sa sjedištem u Lyonu, Francuska. Podaci Registra za rak Hrvatske redovno se objavljuju u Publikacijama Međunarodne agencije za istraživanje raka „Incidencija raka na pet kontinenata“ od volumena VII (1988.-1992) pa sve do zadnjeg objavljenog volumena XII (2013.-2017) (64).

Podaci o umrlim osobama prikupljaju se na temelju Statističkog izvještaja o smrti (DEM-2 obrasca) čiji je sastavni dio Potvrda o smrti na temelju koje se određuje i šifrira osnovni uzrok smrti. Odjel za mortalitetnu statistiku Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo također izrađuje godišnja izvješća o umrlim osobama koja prikazuju broj umrlih osoba, vodeće uzroke smrti prema skupinama bolesti i dijagnozama te prema dobi i spolu. Unutar Registra za rak i mortalitetne baze mezoteliomi su definirani za razdoblje 2001.-2021. prema MKB-10 klasifikaciji bolesti kao C45 (mezoteliom) (65).

4.2. Statistička analiza

Dobno-standardizirane stope incidencije i mortaliteta izračunali smo metodom direktne standardizacije koristeći Standardno europsko stanovništvo prema EUROSTAT-ovoj definiciji za 2013. godinu (66). Trendove incidencije i mortaliteta analizirali smo pomoću Joinpoint programa, verzija 5.1.0., travanj 2024.

Program Joinpoint koristi regresijsku analizu kako bi identificirao točke pregiba, koje označavaju statistički značajne promjene u trendu tijekom vremena. Ove točke pregiba predstavljaju mjesta na vremenskoj osi gdje dolazi do promjene u smjeru ili intenzitetu trenda. Program opetovano testira različite modele s varijabilnim brojem i pozicijama točaka pregiba, tražeći optimalni model koji najbolje opisuje promjene u podacima.

Minimalan broj zapažanja od točke pregiba (joinpoint točke) do kraja promatranog razdoblja postavljen je na 2, što znači da točka pregiba nije moguća u dvije prve i posljednje godine promatranog razdoblja. Također, minimalan broj zapažanja između dvije točke pregiba postavljen je na 2, čime se osigurava da točke pregiba nisu moguće dvije godine zaredom. Maksimalan broj točaka pregiba postavljen je na 3, dok minimalan broj iznosi 0.

Za regresijsku analizu smo koristili logaritamski transformirane dobno-standardizirane stope i standardnu pogrešku. Model nije imao unaprijed zadane točke promjene, što omogućava programu da slobodno određuje broj i položaj točaka pregiba koji najbolje opisuje postojeće podatke (67).

Promjene trenda kvantificirali smo pomoću prosječnog godišnjeg postotka promjene (AAPC), a statističku značajnost pomoću raspona pouzdanosti (95% CI). Svi statistički testovi bili su dvostrani.

5. REZULTATI

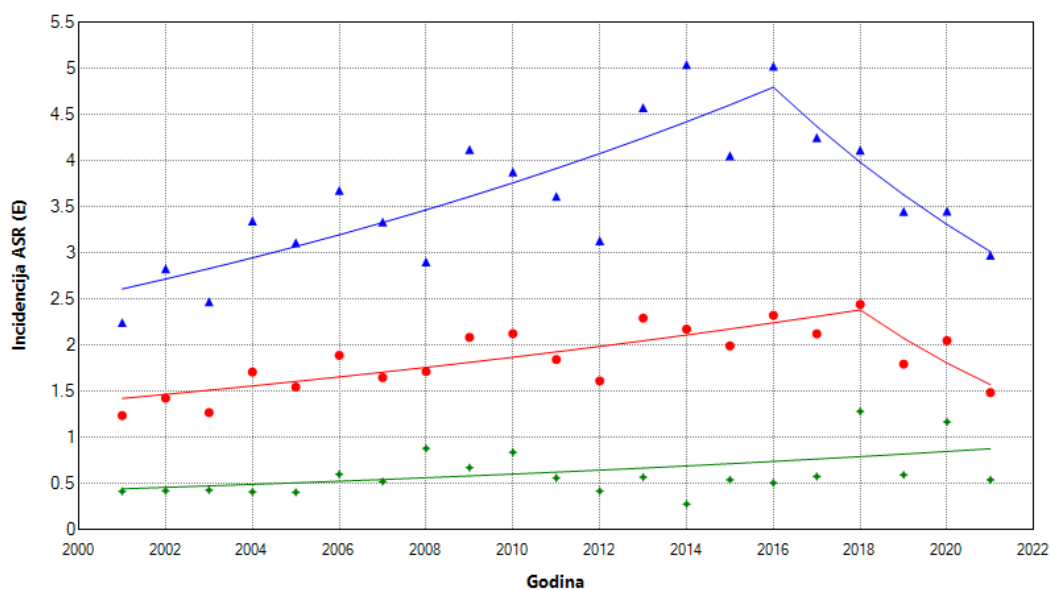
5.1. Incidencija

U razdoblju od 2001. do 2021. godine mezoteliom je dijagnosticiran kod 1 659 osoba, od kojih su 1 351 muškarci, a 308 žene. U 2021. godini je zabilježeno 66 novih slučajeva mezotelioma, te se kao takav može klasificirati kao rijetka vrsta tumora. Najveća stopa incidencije bilježi se u populaciji starijoj od 75 godina.

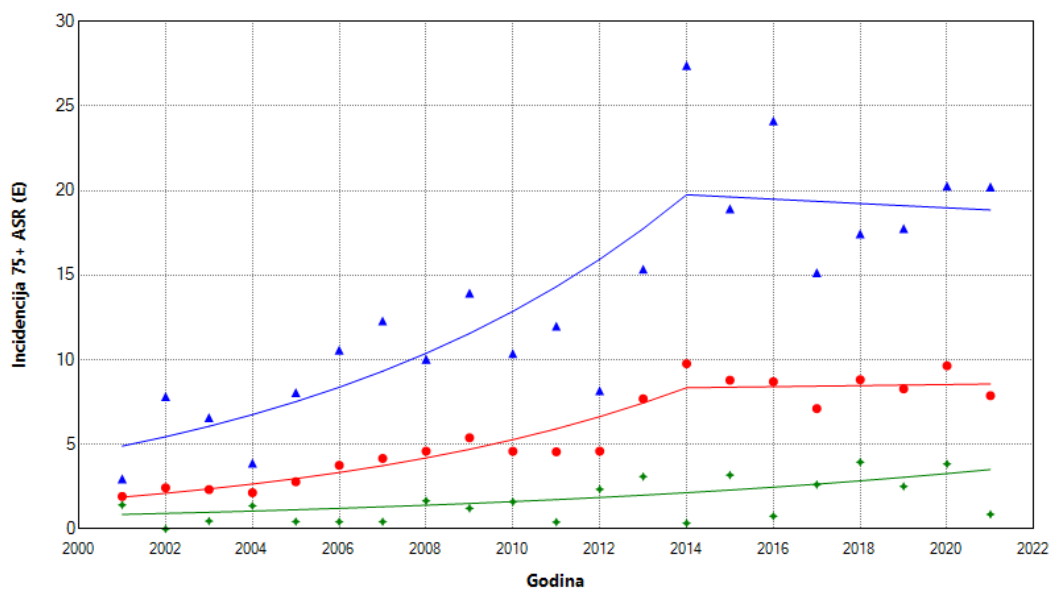
Ako usporedimo prvo i zadnje petogodišnje razdoblje, jasno je vidljivo da postoji ukupni porast incidencije između ta dva perioda i to za 30% kod muškaraca i 100% u populaciji žena. Najznačajniji porast incidencije se bilježi u populaciji starijoj od 75 godina, pri čemu je za muškarce incidencija porasla za 210%, a za žene 273%. U dobnoj skupini od 50 do 74 godina je incidencija ostala relativno nepromijenjena za muškarce, dok je za žene ona porasla za 98% (Tablica 1).

Tablica 1 Prosječni godišnji broj novooboljelih i dobno-standardizirane stope (Standardno europsko stanovništvo) mezotelioma u Hrvatskoj u razdobljima 2001.-2005. i 2017.-2021.

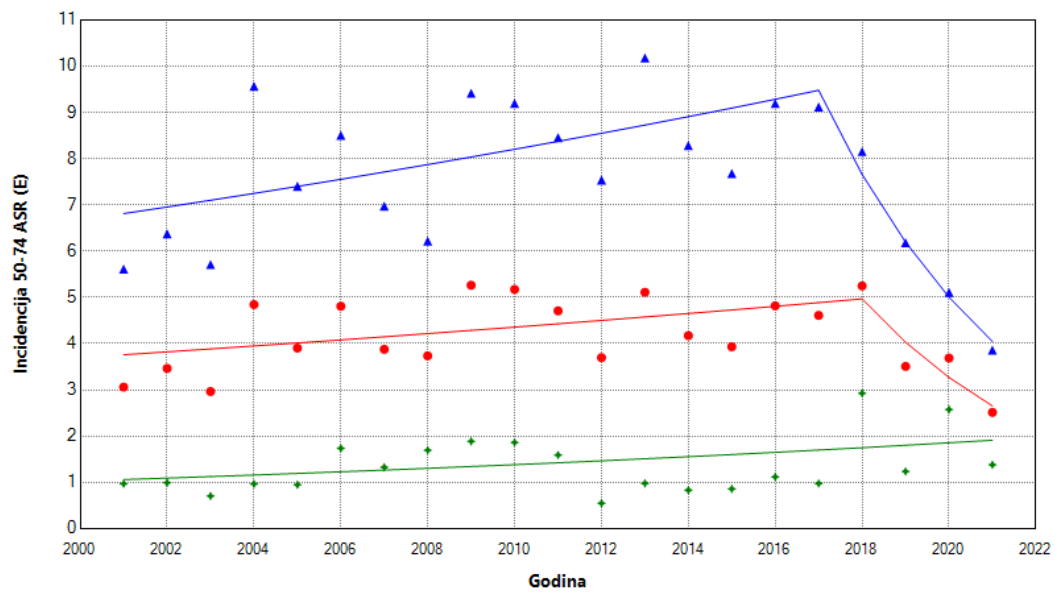
Razdoblje	Muškarci					Žene				
	2001.- 2005.		2017.- 2021.		Promjena	2001.- 2005.		2017.- 2021.		Promjena
N	ASR	N	ASR	N		ASR	N	ASR		
Ukupno	49	2,80	66	3,65	30%	10	0,42	21	0,84	100%
75+	5	5,87	26	18,17	210%	2	0,74	7	2,76	273%
50 – 74	40	6,93	39	6,48	-6%	7	0,92	13	1,82	98%



Slika 5 Joinpoint analiza incidencije mezotelioma u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2021. godine (ASR (E) - dobno standardizirane stope - korišteno Standardno europsko stanovništvo; trokut - muškarci; krug - ukupno; romb - žene).



Slika 6 Joinpoint analiza incidencije mezotelioma za osobe starije od 75 godina u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2021. godine (ASR (E) - dobno standardizirane stope - korišteno Standardno europsko stanovništvo; trokut - muškarci; krug - ukupno; romb - žene).



Slika 7 Joinpoint analiza incidencije mezotelioma za osobe u dobi od 50 do 74 godina u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2021. godine (ASR (E) - dobno standardizirane stope - korišteno Standardno europsko stanovništvo; trokut - muškarci; krug - ukupno; romb - žene).

Kada se promatra incidencija u svim dobnim skupinama, možemo zamijetiti kako je došlo do statistički značajnog povećanja incidencije mezotelioma među oba spola od 2001. do 2018., s godišnjom postotnom promjenom (APC) od 3,07%. Taj trend se preokrenuo od 2018. do 2021., sa značajnim smanjenjem stope incidencije, obilježenim APC-om od -12,91%. AAPC za ukupnu stopu incidencije tijekom dva desetljeća ukazao je na marginalno, statistički neznačajno povećanje, što ukazuje na ukupnu stabilnost incidencije (Slika 5, Tablica 2, Tablica 3).

Kada promatramo incidenciju po spolovima, možemo zamijetiti da je incidencija među muškarcima u početku porasla, a zatim se značajno smanjila u drugom dijelu razdoblja istraživanja. Žene su pokazale dosljedan porast incidencije tijekom cijelog razdoblja istraživanja, s AAPC-om koji ukazuje na statistički značajan umjereni porast (Tablica 3).

U populaciji starijoj od 75 godina, incidencija je pokazala značajan porast u razdoblju od 2001. do 2014., s APC-om od 12,14%. Međutim, od 2014. do 2021. promjena nije bila statistički značajna. AAPC je otkrio dosljedan i značajan porast u stopama incidencije među starijim osobama (Slika 6, Tablica 2, Tablica 3).

U populaciji od 50 do 74 godini primijećen je skroman porast incidencije do 2018., nakon čega je uslijedio značajan pad do 2021. AAPC za cjelokupno razdoblje sugerira neznačajan trend smanjenja incidencije, pri čemu je smanjenje izraženije kod muškaraca u usporedbi sa ženama, kod kojih je zamijećen stabilan, ali blago rastući trend incidencije (Slika 7, Tablica 2, Tablica 3).

Tablica 2 Prosječne godišnje postotne promjene (AAPC) incidencije za mezoteliom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2021. godine

	Oba spola		Muškarci		Žene	
	AAPC	95% CI	AAPC	95% CI	AAPC	95% CI
Ukupno	0,50	-1,21 do 2,16	0,72	-0,95 do 2,14	3,46*	0,48 do 6,98
75+	7,87*	6,44 do 10,00	6,97*	3,95 do 14,49	7,31*	2,44 do 16,43
50-74	-1,73	-4,98 do 2,22	-2,57*	-5,00 do -0,76	2,99	-0,70 do 7,20

* Statistički značajan rezultat.

Tablica 3 Joinpoint analiza incidencije od mezotelioma u Hrvatskoj, 2001.-2021. s godišnjom postotnom promjenom (APC) i 95% intervalima pouzdanosti (CI)

	Razdoblje I	APC (95% CI)	Razdoblje II	APC (95% CI)
Muškarci				
50 – 74	2001. – 2017.	2,08* (0,53 do 4,46)	2017. – 2021.	-19,17* (-37,24 do -8,82)
75+	2001. – 2014.	11,33* (7,55 do 17,11)	2014. – 2021.	-0,66 (-24,64 do 23,32)
Ukupno	2001. – 2016.	4,14* (2,70 do 5,58)	2016. – 2021.	-8,86* (-20,92 do 3,20)
Žene				
50 – 74	2001. – 2021.	2,99 (-0,70 do 6,70)		
75+	2001. – 2021.	7,31* (2,44 do 12,18)		
Ukupno	2001. – 2021.	3,46* (0,48 do 6,44)		
Oba spola				
50 – 74	2001. – 2018.	1,65* (0,05 do 3,25)	2018. – 2021.	-18,89* (-47,35 do 0,57)
75+	2001. – 2014.	12,14* (9,85 do 14,43)	2014. – 2021.	0,37 (-6,02 do 6,28)
Ukupno	2001. – 2018.	3,07* (2,02 do 4,12)	2018. – 2021.	-12,91* (-30,99 do 5,17)

* Statistički značajan rezultat.

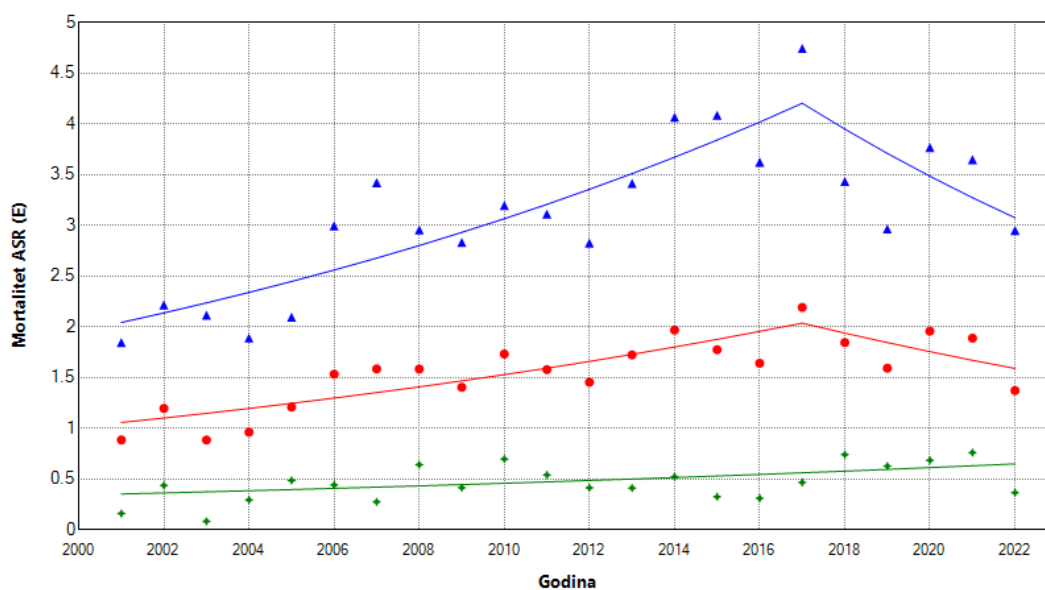
5.2. Mortalitet

U razdoblju od 2001. do 2022. godine u Hrvatskoj su od mezotelioma umrle 1452 osobe, od kojih su 1204 muškarci, a 248 žene. U 2022. godini zabilježen je 61 smrtni slučaj, a najveća stopa mortaliteta bilježi se u populaciji starijoj od 75 godina.

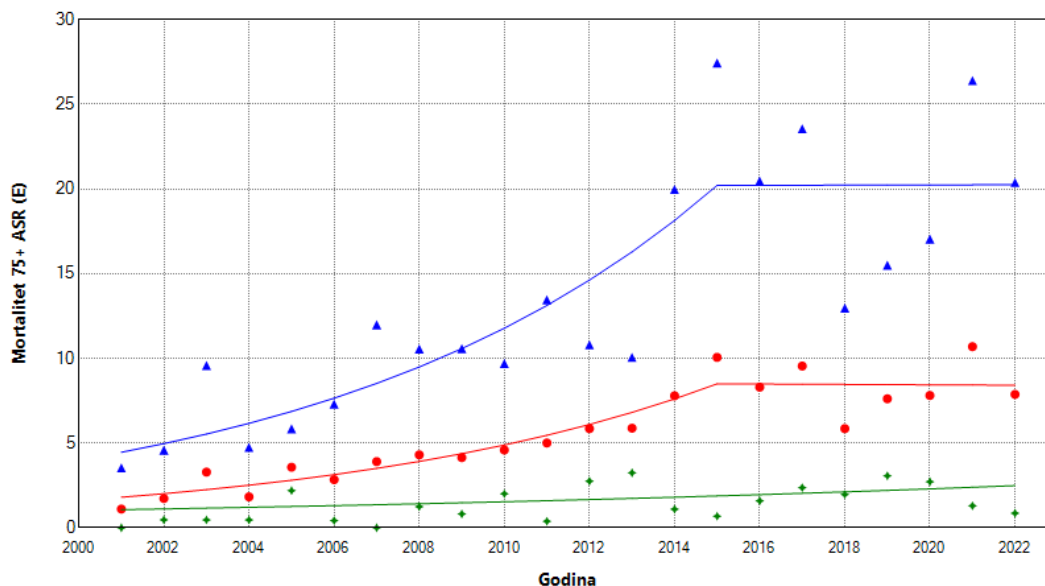
Ako usporedimo prvo i zadnje petogodišnje razdoblje, jasno je vidljivo da postoji ukupni porast mortaliteta između ta dva perioda i to za 65% kod muškaraca i 121% u populaciji žena. Najznačajniji porast mortaliteta bilježi se u populaciji starijoj od 75 godina, pri čemu je za muškarce mortalitet porastao za 226%, a za žene 175%. U dobnoj skupini od 50 do 74 godina je mortalitet blago porastao (18%) za muškarce, dok je za žene porast iznosio 93%. (Tablica 3).

Tablica 4 Prosječni godišnji broj umrlih i dobno-standardizirane stope (Standardno europsko stanovništvo) mezotelioma u Hrvatskoj u razdobljima 2001.-2005. i 2018.-2022.

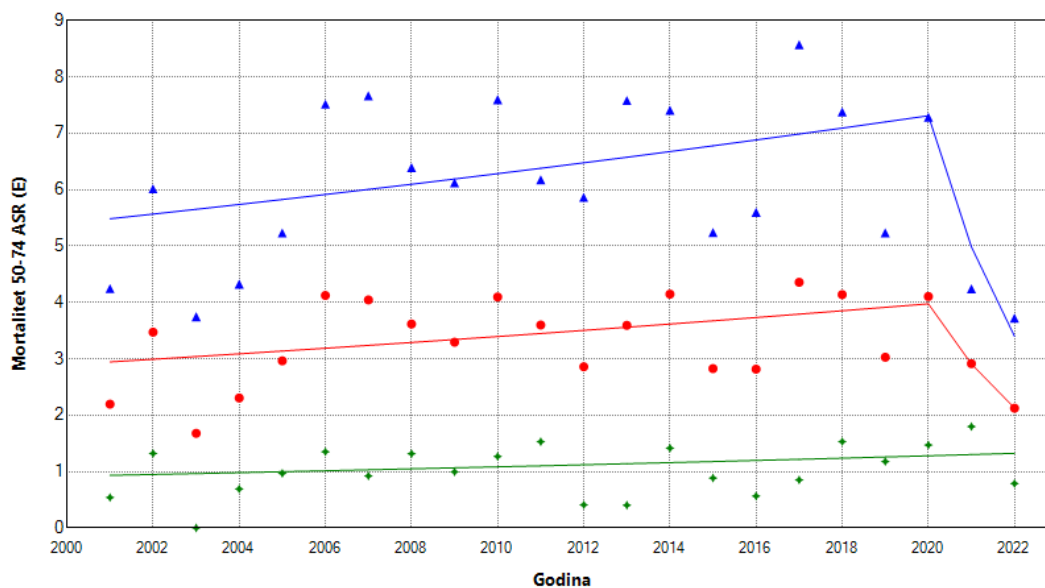
Razdoblje	Muškarci					Žene				
	2001.- 2005.		2018.- 2022.		Promjena	2001.- 2005.		2018.- 2022.		Promjena
N	ASR	N	ASR	N		ASR	N	ASR		
Ukupno	35	2,03	61	3,35	65%	7	0,29	16	0,64	121%
75+	5	5,66	26	18,46	226%	2	0,72	5	1,98	175%
50 - 74	27	4,71	34	5,57	18%	5	0,70	10	1,35	93%



Slika 8 Joinpoint analiza mortaliteta mezotelioma u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2022. godine (ASR (E) - dobno standardizirane stope - korišteno Standardno europsko stanovništvo; trokut - muškarci; krug - ukupno; romb - žene).



Slika 9 Joinpoint analiza mortaliteta mezotelioma za osobe starije od 75 godina u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2022. godine (ASR (E) - dobno standardizirane stope - korišteno Standardno europsko stanovništvo; trokut - muškarci; krug - ukupno; romb - žene).



Slika 10 Joinpoint analiza mortaliteta mezotelioma za osobe u dobi od 50 do 74 godina u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2022. godine (ASR (E) - dobno standardizirane stope - korišteno Standardno europsko stanovništvo; trokut - muškarci; krug - ukupno; romb - žene).

U razdoblju od 2001. do 2017. godine, zamijećen je statistički značajan porast mortaliteta za sve dobne skupine, pri čemu je APC iznosio 4,18%. Nakon toga je od 2018. do 2022. uslijedio pad mortaliteta, no on nije bio statistički značajan. Slične rezultate nalazimo i kod ukupnog mortaliteta za muškarce, s APC 4,61% u razdoblju od 2001. do 2017. godine, te nakon toga je uslijedio statistički neznačajan pad. Kada se promatra cjelokupno razdoblje, i za ukupnu populaciju, kao i za muškarce zasebno, AAPC iznosi 1,96% i statistički je neznačajan. S druge strane, AAPC za žene iznosi 2,94% i statistički je značajan (Slika 9, Tablica 5, Tablica 6).

U populaciji starijoj od 75 godina također je zabilježen statistički značajan porast mortaliteta do 2015. godine, te je u tom razdoblju APC iznosio 11,71%. Slične rezultate možemo zamijetiti i u muškoj populaciji, pri čemu je APC nešto niži te je iznosio 11,40%. U cjelokupnom razdoblju, AAPC za oba spola iznosi 7,61 i statistički je značajan, dok samo za muškarce iznosi 7,47% i također je statistički značajan (Slika 10, Tablica 5, Tablica 6)

U populaciji od 50 do 74 je zamijećen porast u oba spola, no nije bilo statističkih značajnih promjena za cjelokupno razdoblje (Slika 11, Tablica 5, Tablica 6).

Tablica 5 Prosječne godišnje postotne promjene (AAPC) mortaliteta mezotelioma u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2022. godine

	Ukupno		Muškarci		Žene	
	AAPC	95% CI	AAPC	95% CI	AAPC	95% CI
Ukupno	1,96	-0,91 do 6,91	1,96	-0,34 do 5,39	2,94*	0,36 do 6,21
75+	7,61*	5,71 do 11,10	7,47*	4,80 do 14,57	4,10	-0,87 do 11,76
50-74	-1,54	-4,92 do 4,13	-2,25	-6,00 do 3,93	1,68	-2,21 do 6,29

* Statistički značajan rezultat

Tablica 6 Joinpoint analiza mortaliteta mezotelioma u Hrvatskoj, 2001.-2022. s godišnjom postotnom promjenom (APC) i 95% intervalima pouzdanosti (CI)

	Razdoblje I	APC (95% CI)	Razdoblje II	APC (95% CI)
Muškarci				
50 – 74	2001. – 2020.	1,53 (-0,68 do 38,01)	2020. – 2022.	-31,81 (-55,86 do 0,46)
75+	2001. – 2015.	11,40* (8,00 do 82,36)	2015. – 2022.	0,03 (-21,50 do 6,54)
Ukupno	2001. – 2017.	4,61* (3,14 do 20,39)	2017. – 2022.	-6,06 (-25,27 do 1,71)
Žene				
50 – 74	2001. – 2022.	1,68 (-2,21 do 6,29)		
75+	2001. – 2022.	4,10 (-0,87 do 11,76)		
Ukupno	2001. – 2022.	2,94* (0,36 do 6,21)		
Oba spola				
50 – 74	2001. – 2020.	1,59 (-3,10 do 43,41)	2020. – 2022.	-26,84 (-50,35 do 2,69)
75+	2001. – 2015.	11,71* (8,99 do 23,09)	2015. – 2022.	-0,14 (-12,33 do 5,06)
Ukupno	2001. – 2017.	4,18* (1,88 do 61,30)	2017. – 2022.	-4,83 (-32,62 do 3,14)

* Statistički značajan rezultat.

6. RASPRAVA

Prema podacima za 2021. godinu, dobno-standardizirana stopa incidencije za mezoteliom kod muškaraca iznosi 2,98/100 000 stanovnika što je , niže od prosjeka EU koji za muškarce iznosi 3,2/100 000 prema procjenama iz baze Europskog informacijskog sustava za rak (ECIS) za 2022. godinu. Stopa incidencije za žene je 0,54/100 000 što je također ispod prosjeka EU (0,8/100 000) (29). Važno za naglasiti je da su navedene brojke iz ECIS-a procijenjene vrijednosti na temelju dostavljenih podataka europskih registara za rak , koje mogu odstupati od stvarnih podataka kad jednom budu objavljeni.

Najviša procijenjena stopa incidencije za 2022. godinu za muškarce (6,6/100 000) zabilježena je u Nizozemskoj, a za žene (4,6/100 000) u Luksemburgu, dok su najniže stope za oba spola opažene u Istočnoj Europi (29).

Prema podacima dobivenima iz *Global Burden of Disease* (GBD) studije za 2019. godinu, broj slučajeva mezotelioma se udvostručio od 1990 (26). U SAD-u su stope incidencije mezotelioma počele opadati od 1980-ih, dok su u Europi rasle do ranih 2000-ih te se tek tijekom 2010-ih počinju stabilizirati. Ovi podaci se mogu pripisati ranijoj zabrani profesionalne izloženosti azbestu u SAD-u te nešto kasnijoj zabrani u europskim zemljama (21). Zbog relativno kasne zabrane uporabe azbesta u Hrvatskoj (2006) i duge latencije, vrhunac incidencije i mortaliteta od mezotelioma u Hrvatskoj je zabilježen tek u drugoj polovici 2010-ih.

U Hrvatskoj od mezotelioma češće obolijevaju muškarci nego žene, s omjerom 4:1. Slični omjeri su zabilježeni i u ostalim europskim zemljama (28). Stope smrtnosti kod muškaraca su također veće nego li kod žena, sa omjerom 5:1. Više stope smrtnosti su zabilježene i kod velike većine drugih zemalja, no s velikom varijabilnosti u omjerima (od 14,00 u Kazahstanu do 1,66 u Litvi) (16). Treba imati na umu da različite zemlje imaju različite pristupe i resurse u praćenju i prijavljivanju podataka o mezoteliomu, što ujedno utječe i na kvalitetu dostupnih podataka. Neke zemlje imaju nacionalne registre, dok druge imaju vrlo ograničene podatke (15).

Promatrano prema dobnim skupinama, zabilježen je statistički značajan porast incidencije i mortaliteta u pacijenata starijih od 75 godina, što se podudara sa podacima iz

drugih zemalja te dugim vremenom latencije (28). Iako su stope incidencije i mezotelioma u zemljama zapadne Europe u padu kod osoba mlađih od 70 godina, u Hrvatskoj takav trend nije zabilježen. U Hrvatskoj je do kraja 2010-ih zapažen blagi kontinuirani porast incidencije kod osoba u starosti od 50 do 74 godine. S obzirom da je značajni pad zabilježen tek u godinama tijekom COVID-19 pandemije, kada se i općenito bilježio manji broj novotvorina, to uvelike otežava interpretaciju podataka (68).

Slično kao i u drugim zemljama, trendovi incidencije i mortaliteta mezotelioma u Hrvatskoj su relativno paralelni. Ovi trendovi prvenstveno ukazuju na ograničen napredak u liječenju i nepromijenjenu prognozu bolesti. Ovo naglašava potrebu za učinkovitijim mjerama prevencije i sprječavanja nastanka bolesti.

U Hrvatskoj su prethodno provedena dva istraživanja vezana uz epidemiologiju mezotelioma. Alilović i suradnici su pri tom koristili podatke od 1989. do 1998. (35), dok su Ćurin i suradnici koristili podatke od 1991. do 1997. (33). Alilović i suradnici su utvrdili prosječnu incidenciju mezotelioma 0,7/100 000 za promatrano razdoblje, dok je incidencija kod Ćurina i suradnika bila relativno slična, odnosno 0,8/100 000. Incidencija je bila znatno viša u obalnim županijama gdje je brodogradnja glavna industrija, odnosno u Istarskoj županiji (2,9/100 000) i Splitsko-dalmatinskoj županiji (2,5/100 000), dok su poljoprivredne županije poput Ličko-senjske i Virovitičko-podravске imale najniže stope incidencije.

7. ZAKLJUČAK

U trendovima incidencije i mortaliteta mezotelioma u Hrvatskoj je zabilježena promjena obrasca. U prvom dijelu promatranog razdoblja zabilježen je statistički značajan porast i incidencije i mortaliteta. No, u tijekom druge polovice 2010-ih je došlo do promjene trendova pri čemu incidencija i mortalitet bilježe statistički značajan pad. Bez obzira na povoljne promjene trendova, i dalje se bilježe nepovoljniji rezultati u usporedbi s prosjekom Europske Unije. Vjerojatni glavni razlog tome je kasna regulacija uporabe i korištenja azbesta u Hrvatskoj u usporedbi s ostalim zemljama EU. Pad incidencije zabilježen tijekom posljednjih nekoliko godina može biti djelomično uzrokovan smanjenjem dijagnostike i prijavljivanja slučajeva tijekom pandemije COVID-19. Stoga treba oprezno tumačiti te podatke, ali možemo pretpostaviti da će se dugoročno, s nastavkom mjera kontrole azbesta, trendovi približiti onima u ostalim zemljama EU.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svome mentoru doc.dr.sc. Mariju Šekeriji, dr. med na iskazanom povjerenju, suradnji i vremenu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj ljubavi i potpori za vrijeme studija.

9. LITERATURA

1. Farkas JR, Sharobim M, Schulte JJ. Updates on the pathologic diagnosis and classification of mesothelioma. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2022;8:37.
2. Dacic S. Pleural mesothelioma classification—update and challenges. *Modern Pathology*. 2021 Aug 31;35(S1):51–6.
3. Brcic L, Kern I. Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. *Translational Lung Cancer Research*. 2020 Jun;9(3):924–33.
4. Boffetta P., Donato F. *Epidemiology of Mesothelioma*. Springer eBooks. 2020 Jan 1;379–91.
5. Neri M, Filiberti R, Taioli E, Garte S, Paracchini V, Bolognesi C, i sur. Pleural malignant mesothelioma, genetic susceptibility and asbestos exposure. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005 Dec;592(1-2):36–44
6. Fraire AE, Cooper S, Greenberg SD, Buffler P, Langston C. Mesothelioma of childhood. *Cancer*. 1988 Aug 15;62(4):838–47.
7. Montjoy C, Parker J, Peterson L, Luis T, Fallon K. Mesothelioma review. *The West Virginia Medical Journal*. 2009 May;105(3):13–6.
8. Panagopoulos I, Thorsen J, Ludmila Gorunova, Micci F, Haugom L, Davidson B, i sur. RNA sequencing identifies fusion of the *EWSR1* and *YY1* genes in mesothelioma with t(14;22)(q32;q12). *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2013 Apr 30;52(8):733–40.
9. Boffetta P, Stayner LT. *Pleural and Peritoneal Neoplasms*. Oxford University Press eBooks. 2006 Oct 12;659–73.

10. Kusiorowski R, Zaremba T, Piotrowski J, Gerle A. Thermal decomposition of asbestos-containing materials. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2013 Mar 5;113(1):179–88.
11. Tedesco J, Jaradeh M, Vigneswaran WT. Malignant Pleural Mesothelioma: Current Understanding of the Immune Microenvironment and Treatments of a Rare Disease. *Cancers*. 2022 Sep 11;14(18):4415.
12. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Broilo A, Ramani L, Zuch C. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1997 Apr 1;6(2):162–6.
13. Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T, Driscoll T, Fitzmaurice C, Yoko-o M, i sur. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occupational and Environmental Medicine*. 2017 Dec 1;74(12):851–8.
14. Bianchi C, Bianchi T. Global mesothelioma epidemic: Trend and features. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;18(2):82.
15. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. *Industrial health*. 2007;45(3):379–87.
16. Abdel-Rahman O. Global trends in mortality from malignant mesothelioma: Analysis of WHO mortality database (1994-2013). *The Clinical Respiratory Journal*. 2018 Mar 12;12(6):2090–100.
17. Pasetto R, Comba P, Marconi A. Mesothelioma associated with environmental exposures. *La Medicina Del Lavoro*. 2005 Jul 1;96(4):330–7.
18. Rodríguez Portal JA. Asbestos-related disease: screening and diagnosis. *Advances in Clinical Chemistry*. 2012;57:163–85.
19. Zolondick AA, Gaudino G, Xue J, Pass HI, Carbone M, Yang H. Asbestos-induced chronic

inflammation in malignant pleural mesothelioma and related therapeutic approaches—a narrative review. *Precision Cancer Medicine*. 2021 Sep;4:27–7.

20. Karjalainen A. Asbestos -- a continuing concern. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1997 Apr;23(2):81–2.

21. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Translational Lung Cancer Research*. 2020 Feb 1;9(Suppl 1):S28–38.

22. Moore S, Darlison L, Tod AM. Living with mesothelioma. A literature review. *European Journal of Cancer Care*. 2009 Oct 14;19(4):458–68.

23. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR, Baas P, Bardelli F, Bononi A, i sur. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019 Jul 8;69(5):402–29.

24. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, Bertazzi PA, Bianchi C, Chellini E, i sur. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the Second Italian Consensus Conference on Pleural Mesothelioma. *La Medicina Del Lavoro*. 2013;104(3):191–202.

25. Huang J, Chan SC, Pang WS, Chow SH, Lok V, Zhang L, i sur. Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of Mesothelioma: A Population-Based Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023 Feb;

26. Han Y, Zhang T, Chen H, Yang X. Global magnitude and temporal trend of mesothelioma burden along with the contribution of occupational asbestos exposure in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022 Nov;179:103821.

27. Walker-Bone K, Benke G, MacFarlane E, Klebe S, Takahashi K, Brims F, i sur. Incidence and mortality from malignant mesothelioma 1982–2020 and relationship with asbestos

exposure: the Australian Mesothelioma Registry. *Occupational and Environmental Medicine*. 2023 Apr 1;80(4):186–91.

28. Keshava HB, Tang A, Siddiqui HU, Raja S, Raymond DP, Bribriescio A, i sur. Largely Unchanged Annual Incidence and Overall Survival of Pleural Mesothelioma in the USA. *World journal of surgery*. 2019 Aug 19;43(12):3239–47.

29. European Cancer Information System [Internet]. ecis.jrc.ec.europa.eu. 2020. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?>

30. Nattey C, Kielkowski D, Bello B, Nelson G, Fadahun J, Phillips J. Mesothelioma rates in South Africa: trends 1995-2008. *Occupational and Environmental Medicine*. 2011 Sep 1;

31. Pedra F, De Oliveira da Silva P, E. Mattos I, A. Castro H. Mortalidade por Mesotelioma no Brasil, 1980 a 2010. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2014 Sep 30;60(3):199–206.

32. Arachi D, Soeberg M, Chimed-Ochir O, Lin RT, Takahashi K. Trend in the Global Incidence of Mesothelioma: Is There Any Changing Trend After Asbestos Regulation and Ban? *Malignant Pleural Mesothelioma*. 2021;3–13.

33. Curin K, Saric M, Strnad M. Incidence of malignant pleural mesothelioma in coastal and continental Croatia: epidemiological study. *Croatian Medical Journal*. 2002 Aug 1;43(4):498–502.

34. Hohenadel K, Straif K, Demers P, Blair A. The effectiveness of asbestos-related interventions in reducing rates of lung cancer and mesothelioma: a systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*. 2011 Sep 1;68(Suppl_1):A71–1.

35. Alilović M, Peros-Golubicic T, Bekic A, Tekavec-Trkanjec J, Ivcevic A. Epidemiology of malignant pleural mesotheliomas in Croatia in the period from 1989 to 1998. *Collegium Antropologicum*. 2002 Dec 1;26(2):551–6.

36. Mise K, Jurcev-Savicevic A, Bradaric A, Peric I, Barisic I, Puntaric D, i sur. Increasing of malignant pleural mesothelioma: burning issue in Split-Dalmatian County, Croatia. Collegium Antropologicum. 2009 Dec 1;33(4):1245–50.
37. Decković-Vukres V, Corić T, Tomic B, Erceg M, Mihel S, Ivcevic A, i sur. [Incidence and prevalence of asbestos-related diseases in Croatia]. Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju. 2009 Nov 1;60 Suppl:23–30.
38. Murray R. Asbestos: a chronology of its origins and health effects. Occupational and Environmental Medicine. 1990 Jun 1;47(6):361–5.
39. Cooke WE. Pulmonary Asbestosis. BMJ. 1927 Dec 3;2(3491):1024–5.
40. Gloyne SR. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis. Tubercle. 1935;17.
41. Occupational Safety and Health Organization (OSHA). Emergency Temporary Standard (ETS) (Section 37 FR 1131, 29 CFR 1910.1001) 1983.
42. Fleischer WE, Viles FJ. A health survey of pipe covering operations in constructing naval vessels. The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology. 1946 Jan 1;28:9–16.
43. Trosic I. Fate of the miraculous mineral--ban asbestos worldwide campaign. Collegium Antropologicum. 2001 Dec 1;25(2):713–8.
44. Trosic I. Razmjeri problematike povezane s dugotrajnom preradom i uporabom azbesta. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju. 2009 Nov 2;60(Supplement):3–9.
45. Lista otrova čija se proizvodnja, promet i uporaba zabranjuju, Zastupnički dom Hrvatskog državnog sabora, Zagreb, 1999. Narodne novine 29/2005.
46. Plavsic F. Azbest je svuda oko nas, Hrvatski zavod za toksikologiju, Zagreb, 2009.

47. Zavalic M, Macan J. Međunarodni i hrvatski propisi o zaštiti i pravima radnika profesionalno izloženih azbestu. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju. 2009 Nov 2;60(Supplement):57–62.
48. EUR-Lex - 32003H0670 - EN - EUR-Lex [Internet]. Europa.eu. 2022 [cited 2024 Apr 20]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32003H0670>
49. Recommendation R194 - List of Occupational Diseases Recommendation, 2002 (No. 194) [Internet]. ilo.org. 2017. Available from: https://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_ILO_CODE:R194
50. Zakon o obveznom zdravstvenom nadzoru radnika profesionalno izloženih azbestu (pročišćeni tekst zakona, Narodne Novine, br. 79/07, 139/10, 111/18)
51. Brims F. Epidemiology and Clinical Aspects of Malignant Pleural Mesothelioma. Cancers. 2021 Aug 20;13(16):4194.
52. Zhang C, Goldsztajn HJ. Study of the clinical characteristics of scrotal mesothelioma. Journal of Clinical Oncology. 2019 May 20;37(15_suppl):e16122–2.
53. Pazos CP, Perez A, Balbeito NB, Mayedo YP, Perez A, Quintero NR, i sur. Malignant Mesothelioma, Unusual Presentation. Deleted Journal. 2022 Jan 1;4(2).
54. Straccia P, Magnini D, Trisolini R, Lococo F, Chiappetta M, Cancellieri A. The value of cytology in distinguishing malignant mesothelioma: An institutional experience of 210 cases reclassified according to the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology (ISRSFC). Cytopathology. 2021 May 28;33(1):77–83.
55. Bianco A, Valente T, De Rimini ML, Sica G, Fiorelli A. Clinical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Journal of Thoracic Disease. 2018 Jan 1;10(Suppl 2):S253–61.

56. Moro J, Sobrero S, Cartia CF, Ceraolo S, Rapanà R, Vaisitti F, i sur. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Malignant Pleural Mesothelioma. *Diagnostics*. 2022 Dec 1;12(12):3009.
57. Forte IM, Giordano A, Pentimalli F. Inset: Molecular Markers of Mesothelioma Aiding in Diagnostic Challenges: The Combined Use of p16 and BAP1. Elsevier eBooks. 2019 Jan 1;109–15.
58. Lena ÉD, Aboalsaud A, Sirois C, Mulder D, Spicer J, Ferri L, i sur. A narrative review of current treatment strategies and emerging therapies in malignant pleural mesothelioma. *Current Challenges in Thoracic Surgery*. 2021 Feb;3:8–8.
59. Strbac D, Dolzan V. Novel and Future Treatment Options in Mesothelioma: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Feb 10;23(4):1975.
60. Shah R, Klotz LV, Glade J. Current Management and Future Perspective in Pleural Mesothelioma. *Cancers*. 2022 Feb 18;14(4):1044.
61. Strbac D, Goricar K, Kovac V, Dolzan V. Current Mesothelioma Treatment and Future Perspectives. IntechOpen eBooks. 2020 Nov 11;
62. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45, Zagreb, 2022.
63. Godišnji provedbeni plan statističkih aktivnosti Republike Hrvatske 2023. [Internet]. narodne-novine.nn.hr. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_03_35_603.html
64. IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [Internet]. www.iarc.who.int. Available from: <https://www.iarc.who.int/>
65. ICD - Classification of Diseases, Functioning, and Disability [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm>

66. European Commission, Eurostat, Pace, M., Gissler, M., Lanzieri, G. i sur., Revision of the European Standard Population – Report of Eurostat's task force – 2013 edition, Publications Office, 2013
67. Joinpoint Regression Program, Version 5.1.0 - April 2024; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
68. Neamțiu L, Martos C, Giusti F, Negrão Carvalho R, Randi G, Dimitrova N, i sur. Impact of the first wave of the COVID-19 pandemic on cancer registration and cancer care: a European survey. *European Journal of Public Health*. 2021 Dec 22;32(2):311–5.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 24.12.1997. godine u Tomislavgradu. Nakon završene Nadbiskupske klasične gimnazije u Zagrebu, upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom studija sam sudjelovao u pisanju preko 25 znanstvenih radova i sažetaka kao autor ili koautor. Prisustvovao sam na raznim domaćim i međunarodnim konferencijama i simpozijima kao izlagač i kao pasivni sudionik pri čemu sam u više navrata bio nagrađen za najbolji znanstveni rad. Aktivno sam sudjelovao u terenskom radu, analizi podataka i pisanju radova u sklopu projekta 'Lov na tihog ubojicu' Hrvatske lige za hipertenziju. Ujedno sam i član predsjedništva Studentske sekcije za pedijatriju.

Također, na višim godinama studijama sam paralelno upisao i Ekonomski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao redovan student koji i dalje pohađam.