

Maligne bolesti vjeđa

Reljanović, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:977031>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tea Reljanović

Maligne bolesti vjeđa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkoga centra Zagreb i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Jelena Juri Mandić, dr. med, subspecijalista kirurgije vjeđa i orbite

Kratice:

m.	- lat. musculus
n.	- lat. nervus
a.	- lat. arteria
v.	- lat. vena
BCC	- eng. basal cell carcinoma
SCC	- eng. squamous cell carcinoma
SGC	- eng. sebaceous gland carcinoma
KS	- eng. Kaposi sarcoma
AIDS	- eng. acquired immunodeficiency syndrome
HAART	- eng. highly active antiretroviral therapy
UV	- eng. ultraviolet radiation
CT	- eng. computed tomography
MR	- hrv. magnetska rezonanca

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Anatomija vjeđa.....	3
3. Podjela tumora vjeđa.....	6
4. Bazocelularni karcinom	9
4.1. Opće karakteristike.....	9
4.2. Tipovi i klinička slika	11
4.3. Histopatologija.....	13
5. Planocelularni karcinom	15
5.1. Opće karakteristike.....	15
5.2. Klinička slika.....	16
5.3. Histopatologija.....	17
6. Ostali maligni tumori vjeđa	18
6.1. Adenokarcinom lojnih žlijezda	18
6.2. Melanom vjeđe	19
6.3. Kaposijev sarkom	22
6.4. Karcinom Merkelovih stanica	23
6.5. Histiocitni karcinom vjeđa.....	24
7. Dijagnostika.....	25
7.1. Anamneza	25
7.2. Inspekcija	25
7.3. Palpacija.....	26
7.4. Biopsija.....	26

7.5. Metastatske promjene	27
8. Terapija	29
8.1. Kirurška terapija	30
8.2. Krioterapija	32
8.3. Fotodinamička terapija	33
8.4. Imunomodulacija	33
8.5. Radioterapija i kemoterapija.....	33
8.6. Biopsija sentinel limfnog čvora	34
8.7. Rekonstrukcija vjeđa	35
9. Prognoza i preživljenje	36
10. Zaključak	37
11. Zahvale	38
12. Literatura	39
13. Životopis.....	48

Sažetak

Maligne bolesti vjeđa

Tea Reljanović

Maligne bolesti vjeđa javljaju se rjeđe u odnosu na benigne promjene, ali od velikog su značaja zbog blizine vitalnih struktura oka i lokalizacije navedenih tumora. Obzirom na patohistološki nalaz mogu se podijeliti na primarne, sekundarne i metastatske maligne tumore. Najčešći maligni epitelni tumori vjeđa su bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom. Bazocelularni karcinom je ujedno najčešći zloćudni tumor vjeđa. Češće zahvaća donju vjeđu, učestaliji je u starijoj populaciji, iako je sve veći broj pripadnika mlađe populacije kod kojih se javlja tumor. Najvažniji rizični faktor je prolongirana izloženost ultraljubičastom zračenju. Planocelularni karcinom maligni je epitelni tumor koji se javlja rjeđe od bazocelularnog, češće u starijih hipopigmentiranih osoba koje se pretjerano izlažu ultraljubičastom zračenju. Započinje u stratificiranom dijelu epidermisa, može prodirati u dublje dijelove dermisa te metastazirati najčešće limfogenim putem. Adenokarcinomi lojnih žlijezda su izrazito maligni tumori. Uglavnom potječu od Meibomovih žlijezda te se rjeđe javljaju u odnosu na epitelne maligne tumore. Češće se javljaju u starijoj životnoj dobi, u ženskoj populaciji. Skloni su lokanom metastaziranju, češće limfogenim putem. Ostali češći maligni tumori su Merkelov tumor vjeđe te melanomi vjeđe. Klinička slika navedenih tumora ovisi o lokalizaciji i stupnju invazivnosti tumora, a u glavnini se očituje promjenom izgleda i oblika, oteknućem, zadebljanjem vjeđe, pojavom uzdignuća ili ulceracija koji ometaju funkciju vjeđe. Terapija malignih tumora vjeđa također ovisi o veličini i agresivnosti te lokalizaciji same promjene. Nastoje se koristiti metode koje istodobno pružaju radikalnost odnosno ograničavaju daljni tumorski rast i oštećenje okolnog

tkiva, ali istovremeno čuvaju strukturu i funkciju vjeđe. Započinje se sa incizijskom ili ekscizijskom biopsijom kao dijagnostičkim postupkom nakon čega se tkivo šalje na patohistološku analizu kako bi se otkrio maligni potencijal. Nakon toga se odabire adekvatna terapija koja osim radikalne kirurške ekscizije može uključivati: radioterapiju, kemoterapiju, krioterapiju, imunomodulaciju i druge konzervativne metode liječenja.

Ključne riječi: maligni tumori vjeđe, bazocelularni karcinom, planocelularni karcinom, ultraljubičasto zračenje, biopsija, kirurgija

Summary

Malignant eyelid tumors

Tea Reljanović

Malignant eyelid tumors occur less often than benign tumors, but they are of great importance due to the proximity of vital eye structures and localization of these tumors. By pathohistological features, they can be classified into primary, secondary and metastatic malignant tumors. The most common malignant eyelid epithelial tumors are basocellular carcinoma and planocellular carcinoma. Basocellular carcinoma is the most common malignant eyelid tumor. It occurs more often in the lower eyelid, and it is more common in the older population, although the incidence among the younger population is on the rise. The most important risk factor of disease is prolonged exposure to ultraviolet radiation. Planocellular carcinoma is a malignant epithelial tumor that occurs less often than basocellular carcinoma, more often in older hypopigmented people who over-expose themselves to ultraviolet radiation. It begins in the stratified part of the epidermis, can penetrate into the deeper parts of the dermis and metastasize through lymphatic spread. Sebaceous gland adenocarcinomas are extremely malignant tumors. They are mainly derived from Meibomian glands and occur less frequently than epithelial malignant tumors. Sebaceous gland adenocarcinomas occur more often in older age of female population. They are prone to local aggressive metastasizing, more often by lymphatic spread. Other more common malignant tumors are Merkel's eyed tumor and melanoma. The clinical presentation of these tumors depends on the localization and degree of invasiveness of the tumor. It is manifested by a change in appearance and shape of eyelids, swelling, eyelid thickening, appearance of elevations or ulcerations that interfere with

eyelid function. Eyelid malignant tumor therapy also depends on the size and aggressiveness and localization of the change itself. The aim is to use methods that simultaneously provide radical tumor removal and inhibit further tumor growth and damage to surrounding tissue, but at the same time preserve eyelid function and structure. It begins with an incision or excision biopsy as a diagnostic procedure after which the tissue is sent to pathohistological analysis in order to search for malignant potential of the tissue. After that, therapy is selected such as radiotherapy, chemotherapy cryotherapy, immunomodulatory therapy and other conservative methods of treatment.

Key words: malignant eyelid tumors, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, ultraviolet radiation, biopsy, surgery

1. Uvod

Vjeđe su parne strukture smještene neposredno uz očne jabučice te zajedno sa suznim uređajem i kostima orbite čine zaštitni sustav oka. Temeljna uloga vjeđa sastoji se u održavanju mehaničke zaštite oka treptanjem od strane vanjskih čimbenika koji mogu doprinjeti ozljedi oka ili uvjetovati razvoj infekcije. Samim procesom treptanja sprječen je ulazak čestica i time je osiguran površinski integritet j oka. Osim mehaničke zaštite, vjeđe osiguravaju i održavaju vlažnost i prozirnost oka razmazivanjem suznog filma koji se sastoji od tri sloja: unutarnjeg -mucinskog, srednjeg -vodenog i vanjskog-masnog sloja. Treptanjem je omogućeno raspoređivanje i usmjeravanje suza od vanjskog prema unutarnjem kutu oka, kao i istiskivanje iz suzne vrećice u donji nosni hodnik. (1)

Obzirom na građu, riječ je o kompleksnim strukturama koje se sastoje od nekoliko slojeva: kože, mišićnog sloja, vezivnog sloja i spojnice. Svi navedeni slojevi vjeđe ujedno predstavljaju potencijalna mjesta za nastanak i razvoj benignih i malignih tumora vjeđa.(2)

Većina tumora je podrijetlom iz kože, točnije epidermisa te ih je moguće podijeliti na epitelne tumore i melanocitne tumore.(3) Benigne epitelne lezije, karcinom bazalnih stanica, cistične lezije i melanocitne lezije čineoko 85% svih tumora vjeđa.(2) Od malignih tumora najzastupljeniji je bazocelularni karcinom, a ostali maligni tumori koji se javljaju rjeđe jesu karcinom skvamoznih stanica, karcinom sebacealnih žlijezda,maligni melanom, planocelularni karcinom, karcinom Merkelovih stanica i drugi.(4) Maligni tumori vjeđe razlikuju se po vrsti, lokalizaciji i invazivnosti,kao i

čimbenicima koji mogu potaknuti ili ubrzati njihov nastanak. Unatoč malignom karakteru tumora, pravovremena dijagnostika i pravilni terapijski postupci doprinose sprječavanju simptoma i liječenju same bolesti. Ono što otežava terapijski postupak jest kompleksnost građe vjeđa kao i blizina struktura u samoj orbiti u odnosu na tumor koje mogu biti zahvaćene. Ukoliko se navedeni maligni tumori ne prepoznaju ili ne liječe na vrijeme, usred invazivnosti i progrediranja mogu doprinjeti nizu komplikacija koji za posljedicu mogu uzrokovati negativan ishod u oboljelog pacijenta.

2. Anatomija vjeđa

Vjeđe spadaju u kompleksne anatomske strukture koje se sastoje od sveukupno 7 slojeva. Izvana prema unutra navedene slojeve čine: koža, kružni mišić oka (m. orbicularis oculi), orbitalni septum, orbitalna mast, aponeuroza mišića podizača vjeđe (m. levator palpebrae superioris), tarsus i spojnica (konjuktiva).(5)

Prema funkcionalno-anatomskoj građi vjeđe se mogu podijeliti na kožno-mišićni ili vanjski sloj (koža, m. orbicularis oculi, m. levator palpebrae superioris) te spojničko-tarzalni ili unutarnji sloj (tarsus, spojnica) sloj koji je pasivan i ključan u održavanju stabilnosti i oblika vjeđe. (6)

Prosječna dužina vjeđnog rasporka iznosi oko 30mm, a visina između 8-10mm. Palpebralna fisura je prostor između otvorenih vjeđa čija veličina u prosjeku iznosi između 7-10 mm u muškaraca, odnosno 8-12mm u žena.(7) Sam oblik vjeđe i rasporka ovisi o više čimbenika poput rase, veličine očnih šupljina, širini korijena nosa i orbite. (6)

Koža vjeđe je tanka, najtanja je na cijelome tijelu, a debljina varira između 700-800 µm. Zbog nepostojanja potkožnog masnog tkiva koža čvrsto naliježe na kružni mišić, a tijekom starosti se gubi elastičnost, što za posljedicu dovodi do mreškanja kože vjeđe.(7)

M. orbicularis oculi smješten je ispod kožnog sloja vjeđe te se može podijeliti na orbitalni, preseptalni i pretarzalni dio. Orbitalni dio mišića sudjeluje u voljnom forsiranom zatvaranju vjeđe u odnosu na preseptalni i pretarzalni dio čija se uloga zasniva na treptanju vjeđa. M. orbicularis oculi polazi s medijalnog palpebralnog ligamenta, a završava u području lateralnog očnog kuta. (8)

Orbitalni septum predstavlja višeslojnu tanku pregradu koja je građena od vezivnog tkiva. Iza orbitalnog septuma u gornjoj vjeđi smještena je orbitalna mast koja se može podijeliti na nosni i središnji dio. Središnji dio orbitalne masti koji se naziva preaponeurotska mast, također je važan u kirurgiji vjeđe obzirom da se koristi s ciljem lakšeg prepoznavanja m. levator palpebrae superioris tijekom kirurškog zahvata vjeđe. (9)

U podizanju gornje vjeđe sudjeluje m. levator palpebrae superioris s pomoćnim Müllerovim mišićem.(10) M. levator palpebrae superioris sudjeluje u stvaranju veće amplitude pomaka vjeđe koja iznosi oko 15 mm. Polazi s malog krila sfenoidalne kosti te nastavlja u obliku aponeuroze koja se hvata za tarzus u stražnjem dijelu odnosno kožu gornje vjeđe u prednjem dijelu. (11) Polazište Müllerovog mišića nalazi se neposredno ispod aponeuroze m. levator palpebrae superioris te se hvata za gornji rub tarzusa. Uzrokuje podizanje vjeđe čija amplituda iznosi između 2-3 mm.(9)

Tarzus ili spojnica je fibrozno- hrskavična pločica čija debljina iznosi između 0.8-1 mm. (3) Medijalni i lateralni krajevi gornjih i donjih tarzalnih pločica povezani su medijalnim i lateralnim palpebralnim ligamentom s periostom. (12) U tarzusu se nalaze holokrine Meibomove žlijezde čiji se masni sekret izlučuje na samom rubu vjeđa i time pridonose sprječavanju isparavanja vodenog sloja filma, odnosno održavanju vlažnosti oka. U području gornje vjeđe prisutno je između 30-40 žlijezda, a u donjoj oko 20 malih žlijezda. (9)

Osim tarzusa, unutarnji sloj vjeđe čini i spojnica. Spojnica je tanka sluznica građena od neorožnjenog skvamoznog epitela, čvrsto je srasla s podlogom i u njoj su prisutne akcesorne ekrine Krausove i Wolfringove žlijezde koje sudjeluju u proizvodnji srednjeg vodenog sloja suznog filma.

Uz rub vjeđe u vanjskom sloju smještene su modificirane znojne Mollove žlijezde i

sebacealne Zeissove žlijezde koje se otvaraju u folikule trepavica. Trepavice su raspoređene u nepravilna 3-4 reda ispred tzv. sive linije, nježno pigmentirane crte koja odjeljuje vanjski od unutarnjeg sloja vjeđe. Na gornjoj vjeđi je u prosjeku prisutno između 100-150 trepavica, dok na donjoj vjeđi između 50-75. (12)

Bogata krvna opskrba vjeđa proizlazi iz superiornih i inferiornih palpebralnih arterija (a. palpebralis superior et inferior) , lateralnih ogranaka oftalmičke arterije (a. ophtalmica) koja dopjeva do gornje i donje vjeđe iznad i ispod medijalnog palpebralnog ligamenta (lig. palpebrale mediale). Ogranci anastomoziraju s ograncima unutarnje karotidne arterije (a. carotis interna): supratrohlearnim (a. supratrochlearis), i lakrimalnim arterijama (a. lacrimalis). (12)

Venska drenaža počinje iz pretarzalne i retrotarzalne mreže vena koje se potom dreniraju u gornju temporalnu venu (v.temporalis superficialis), facijalnu venu (v. facialis) i angularnu venu (v. angularis). (13) Drenaža se potom odvija putem oftalmičke vene (v. ophtalmica) u kavernozi sinus (sinus cavernosus) (6)

Limfna drenaža vjeđa započinje sa pretarzalnim i posttarzalnim limfnim žilama. Pretarzalne žile omogućuju limfatičku drenažu kože i m. orbicularis oculi. Posttarzalni plexusi omogućuju drenažu tarzusa, žlijezda i spojnice. Dreniraju se potom u preaurikularne ,parotidne, submandibularne i nuhalne limfne čvorove. (9)

Inervacija vjeđa može se podijeliti na senzoričku i motoričku. Osjetna ili senzorička inervacija proizlazi iz dviju grana 5. moždanog živca (n. trigeminus). Motorička inervacija proizlazi iz facijalnog živca (n. facialis) koji inervira m. orbicularis oculi. Motoričke niti živca okulomotoričnog živca (n. oculomotorius) inerviraju m. levator palpebrae superioris. Gornji tarzalni ili Müllerov mišić ima simpatičku inervaciju. (6)

3. Podjela tumora vjeđa

Obzirom na zloćudnost, tumori vjeđa dijele se na benigne i maligne tumore. Prema podrijetlu stanica razlikuju se epidermalni tumori, tumori adneksa ili žljezdani tumori te stromalni tumori.(3) Prema mjestu nastanka, mogu se razlikovati primarni i sekundarni tumori, odnosno metastaze tumora iz drugoga sijela.

Epidermalni tumori čine najbrojniju skupinu tumora vjeđa.(4) Razlikuju se nemelanocitični od melanocitičnih tumora. U benigne nemelanocitične tumore spadaju skvamozni papilom, seboroična keratoza, pseudoepiteliomatozna hiperplazija vjeđe te keratoakantom. U skupinu premalignih i malignih tumora spadaju aktinična keratoza, *xeroderma pigmentosum*, karcinom bazalnih stanica te karcinom pločastih stanica. (2)

Benigni melanocitični tumori dijele se na kongenitalne nevuse, lentigo promjene (*lentigo simplex*, *lentigo solaris*) i druge. U maligne melanocitične promjene spadaju melanomi vjeđe. (14)

Žljezdane tumore čine cistične lezije, tumori žlijezda lojnica i znojnica te tumori folikula dlake. Cistične lezije dijele se na epidermoidne ciste, hidrocistom te pilarne ciste. Benigne tumore žlijezda znojnica čine siringomi i pleomorfni adenomi, a maligne čine adenokarcinomi žlijezda. Tumori žlijezda lojnica također mogu biti benigni, među kojima se javljaju adenomi žlijezda lojnica te benigna hiperplazija žlijezda lojnica. Maligne tumore čine karcinomi žlijezda lojnica. Od benignih tumora folikula dlake najčešći su trihoepiteliom te trihofolikulom. Maligne tumore čine karcinomi folikula dlake.(2)

Stromalni tumori čine najrjeđu skupinu tumora, a klasificiraju se prema podrijetlu stromalnog tkiva. Navedenoj skupini pripadaju tumori fibroznog tkiva, masnog tkiva,

tumori glatkih i poprečnoprugastih mišića, vaskularni tumori, neuralni tumori, hamartomi i drugi.(15)

Benigni tumori fibroznog tkiva čine fibromi i nodularni fascitis. Među maligne tvorbe spadaju fibrosarkomi. Fibrohistiocitične tumore čine ksantelazme te fibrozni histiocitomi. Benigne vaskularne tumore čine kapilarni hemangiom, kavernozni hemangiom, nevus flammeus, a od malignih se najčešće javlja Kaposijev sarkom. Benigne neurogene tumore čine neurofibromi, neurinomi ili schwanomi, a maligne karcinomi Merkelovih stanica.(2)

Zloćudni tumori vjeđa mogu metastazirati limfogenim, hematogenim te perineuralnim putem, u okolno periorbitalno tkivo, orbitu paranazalne sinuse, intrakrnijalne prostore ili u druge organe. Brzina i mjesto metastaziranja zloćudnih tumora ovisi o više čimbenika, poput stupnja invazivnosti samog tumora, lokalizaciji, zanemarivanju liječenja ili o neadekvatnom liječenju oboljelog.

Bazocelularni karcinom najčešći je zloćudni tumor, ali u odnosu na druge zloćudne tumore vjeđe ne metastazira, nego je lokalno invazivan. Njegova invazivnost ovisi također i o podvrsti samog tumora, obzirom da su određeni tipovi skloniji ranijoj i bržoj invaziji. Najčešće invadira lokalno periorbitalno tkivo i orbitu, a vrlo rijetko je invazija intraokularna.(2)

Planocelularni karcinom vjeđe u odnosu na BCC javlja se rjeđe, ali češće invadira okolno tkivo i udaljene organe. Metastazira limfogenim putem u submandibularne i periaurikularne limfne čvorove te hematogenim putem u okolne i udaljene organe.(15) Također, SCC može metastazirati i neurogenim putem.(2)

Adenokarcinomi lojnih žlijezda vjeđa spadaju u izrazito invazivne tumore vjeđa koji

metastaziraju u regionalne limfne čvorove te lokalne organe limfogenim i hematogenim putem. (17)

Ostali maligni tumori poput melanoma vjeđa, Kaposijevog sarkoma i karcinoma Merkelovih stanica pokazuju sklonost limfogenom i hematogenom metastaziranju u lokalno ili udaljeno tkivo usred napredovanja same bolesti. (2)

Sekundarne metastaze tumora, odnosno metastaze tumora iz drugog sijela u vjeđe javljaju se rijetko, u manje od 1% oboljelih, najčešće u bolesnika starijih od 60 godina kod kojih je primarna bolest naglo progredirala ili usred neuspješnih terapijskih postupaka. Najčešće potječu od uznapredovalih udaljenih tumora u području dojke, pluća, kožnog melanoma, karcinoma prostate, karcinoma bubrega i drugih udaljenih organa, te iz bližih očnih segmenta poput melanoma žilnice i melanoma spojnice. (18)

Makroskopski se prepoznaju po prisutnosti jednog ili multiplih čvorića u potkožju zahvaćene vjeđe, kao i prisutnosti difuznog edema vjeđe, epifore, strabizma, deficita pokretljivosti oka i drugih orbitalnih simptoma. (2)

4. Bazocelularni karcinom

4.1 Opće karakteristike

Bazocelularni karcinom kože najčešći je maligni tumor kože koji u 80% slučajeva zahvaća područje glave i vrata. Rjeđe se javlja u drugim dijelova tijela, obzirom na njihovu slabiju izloženost vanjskim čimbenicima koji najvećim dijelom doprinose nastanku i razvoju samog karcinoma. (19) U periokularnoj regiji prisutno je 14% svih bazocelularnih karcinoma. Bazocelularni karcinom vjeđe spada u najčešće maligne tumore vjeđa te čini 85-95% svih zloćudnih tumora. (20) Najčešće mjesto lokalizacije je donja vjeđa i medijalni kantus. (21)



Slika 1. Bazocelularni karcinom donje vjeđe

Bazocelularni karcinom najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi, iznad šezdesete godine života. U djece i mlađih odraslih javlja se rjeđe, iako je incidencija bolesti u navedenoj populaciji u porastu. (22) Razlog porasta incidencije BCC vezana je uz pojačanu i dugotrajnu izloženost vanjskim čimbenicima poput ultraljubičastog zračenja (UVB i UVA spektar), pozitivnu obiteljsku anamnezu ili sistemske bolesti poput Gorlin-

Goltz sindroma, autosomno dominantne sistemske bolesti koja se očituje pojavom BCC u ranijem stadiju života uz prisutnost anomalija skeletnog sustava koje uglavnom zahvaćaju gornju i donju čeljust te kralježnicu. (23)



Slika 2. Bazocelularni karcinom lateralnog kuta i vjeđa

Podrijetlo nastanka bazocelularnog karcinoma nije razjašnjeno, međutim, poznati su različiti čimbenici koji mogu uvjetovati njegov nastanak i razvoj. Rizični faktori za nastanak same bolesti mogu se podijeliti na vanjske i unutarnje. Najčešći i najvažniji vanjski rizični faktor je dugotrajna izloženost ultraljubičastom zračenju. Djelovanjem zračenja kroz dulji period dolazi do oštećenja epidermisa, odnosno oštećenja DNA u stanicama kože. Iako neka oštećenja mogu biti popravljena staničnim mehanizmima, ukoliko je oštećenje preveliko i progresivno, stanice odlaze u apoptozu ili uslijedi pojava maligne alteracije. (24) Ostali vanjski rizični faktori uključuju djelovanje ionizirajućeg zračenja, izloženost arsenu, ranije nastala oštećenja kože, korištenje ijtrogenih ili

neijatrogenih imunosupresiva u terapiji različitih upalnih i reumatskih bolesti te novotvorina. Od intrinzičnih čimbenika najčešće je riječ o sistemskim bolestima, kao i genetičkim poremećajima poput albinizma i *xeroderme pigmentosum*.(25)

4.2 Tipovi i klinička slika

Postoje različiti klinički tipovi bazocelularnih karcinoma od kojih se najčešće javljaju nodularni i noduloulcerativni, pigmentirani i sklerotični tip. Nodularni bazocelularni karcinom vjeđe je najzastupljeniji tip bazocelularnog karcinoma. Tvrde je nodularne građe, poput perlice, nerijetko izdignut iz površine, te je često praćen pojavom teleangiektazija na površini. U slučaju prisutnosti centralne ulceracije riječ je o noduloulcerativnom tipu koji se uz navedene karakteristike nodularnog bazocelularnog karcinoma očituje i krvarenjem.



Slika 3. Bazocelularni karcinom gornje vjeđe s ulceracijom

Pigmentirani oblik bazocelularnog karcinoma po građi je sličan nodularnom tipu, ali

temeljna razlika očituje se u prisutnosti amelanotične pigmentacije.

Rjeđi, ali agresivniji oblik bazocelularnog karcinoma je sklerotični oblik, koji se prezentira pojavom induriranog blijedog plaka na površini vjeđe, bez prisutnosti teleangiektatičnih promjena.(2)

Bazocelularni karcinom vjeđene metastazira u udaljena tkiva i organe, ali može lokalno invadirati orbitu, posebice ako je smješten u području medijalnog kantusa, zbog blizine struktura orbite i paranazalnog sinusa kod kojih može uslijediti infiltracija karcinoma.(26) Rijetko dolazi do intraokularne invazije tumora.

Bazocelularni karcinom razvija se sporo, očituje se pojavom lezije koja ne prolazi, bezbolna je, može biti različitog oblika ili veličine ovisno o podtipu bazocelularnog karcinoma, a time može biti praćena teleangiektatičkim promjenama na površini, krvarenja iz samog vrijeda. Zahvaćena vjeđa može biti otečena i zadebljana, može nastupiti promjena boje same promjene ili vjeđe. Usred prisutnosti kronične inflamacije vjeđe česta pojava je i gubitak trepavica ili madaroza u području zahvaćene vjeđe. Moguća je i pojava sekundarne infekcije, što će se očitovati pojavom purulentnog iscjedka. (27)

4.3. Histopatologija

Histopatološki se mogu razlikovati 2 tipa bazocelularnog karcinoma: solidni i infiltrativni tip. Solidan tip građom odgovara nodularnom tipu bazocelularnog karcinoma.(28) Građen je od gnijezda bazalnih stanica koje potječu iz bazalnog sloja epitela. Tumorske stanice sadrže blijedu citoplazmu koja okružuje okrugle ili ovalne jezgre s uzorkom grubog granuliranog kromatina. Prisutne su atipične mitoze stanica.(29) Mogu se uočiti i palisade jezgara u periferiji citoplazme stanica.(28) Infiltrativni tip kojem odgovara sklerozirajući bazocelularni karcinom vjeđa sastoji se od tankih linearnih i razgranutih niti bazaloidnih stanica koje su utisnute u gustu kolageniziranu stromu s fibroblastima. Nisu prisutne periferne palisade. Agresivan je i duboko infiltrirajući tumor, obzirom da brzo prodire do samog dermisa.(29)

U histološkoj diferencijalnoj dijagnozi ponekad je teže razlikovati BCC od adenokarcinoma lojnih žlijezda, trihoepitelioma i drugih zloćudnih tumora kože. Postoji i specifična varijanta BCC koji sadrži karakteristike bazocelularnog i planocelularnog

karcinoma koje su histološki vidljive.(2)

Diferencijalno-dijagnostički mogu se razlikovati benigni tumori poput aktinične i seboroične keratoze te maligni tumori poput planocelularnog karcinoma, adenokarcinoma lojnih žlijezda, melanoma, karcinoma Merkelovih stanica u odnosu na bazocelularni karcinom vjeđe.

Terapija bazocelularnog karcinoma se zasniva na primjeni različitih postupaka. Oni obuhvaćaju kiruršku eksciziju tumora, imunomodulacijsku terapiju, krioterapiju, radioterapiju i druge.

5. Planocelularni karcinom

5.1 Opće karakteristike

Planocelularni karcinom je zloćudni tumor epidermalnih keratinocita koji zbog svoje invazivne i agresivne prirode u kratkom vremenu može napredovati u dublje dijelove dermisa. (30) Može se javiti u različitim dijelovima tijela, ali najčešće zahvaća glavu, vrat i gornje ekstremitete zbog eksponiranosti dijelova kože ultraljubičastom zračenju. Obzirom na učestalost drugi je po redu najčešći tumor kože, nakon bazocelularnog karcinoma. Javlja se češće u muškaraca, najčešće u šestom desetljeću života. (31)

Planocelularni karcinom vjeđe čini 5% svih tumora vjeđe, te poput bazocelularnog karcinoma, najčešće mjesto lokalizacije je donja vjeđa i medijalni kantus.

Čimbenici koji uvjetuju nastanak planocelularnog karcinoma dijele se na vanjske i unutarnje. Najvažniji vanjski čimbenik te najčešći uzrok nastanka planocelularnog karcinoma je pretjerana izloženost ultraljubičastom zračenju. Osim navedenog izvora, drugi vanjski čimbenici uključuju djelovanje ionizirajućeg zračenja, katrana, arsena, policikličkih aromatskih ugljikovodika na kožu. (32) Unutarnji faktori jesu hipopigmentacija kože u izloženog, prisutnost kožnih lezija, genske bolesti poput xeroderme pigmentosum, uzimanje imunosupresivne terapije i drugi. (33)

Xeroderma pigmentosum spada u autosomno recesivne bolesti, koje nastaju djelovanjem ultraljubičastog zračenja na osobe svijetlije puti, te pri tome zahvaća kožu i sluznice. U slučaju progresije bolesti predstavlja potencijalni prekancerozni čimbenik za razvoj različitih zloćudnih tumora. (34)

Sam karcinom može nastati de novo ili se razviti iz već postojećih lezija poput aktinične

keratoze, planocelularnog karcinoma in situ, u kojem je tumor lokaliziran i ne invadira bazalnu membranu i okolna tkiva.

Aktinična keratoza predstavlja najčešću prekanceroznu kožnu leziju, okruglu ili ovalnu hiperkeratotičnu promjenu koja uglavnom zahvaća osobe svjetlije puti izložene djelovanju ultraljubičastom zračenju. Može se javiti i u obliku multiplih eritematoznih promjena. (35)

5.2 Klinička slika

Planocelularni karcinom može se podijeliti na nodularni i ulcerirajući oblik. Nodularni planocelularni karcinom očituje se pojavom hiperkeratotičnog nodula koji perzistira na površini kože. Ulcerirajući oblik planocelularnog karcinoma prezentira se u obliku tvrdog čvor s nepravilnim izdignutim rubovima i središnjom ulceracijom, uz mogućnost pojave krvarenja. (2)

Orbitalna invazija planocelularnog karcinoma javlja se češće u odnosu na bazocelularni karcinom. Ukoliko se sam karcinom otkrije na vrijeme, prognoza mu je izvrsna. Međutim, važno svojstvo samog karcinoma očituje se u njegovoj izrazitoj invazivnosti i sklonosti agresivnom metastaziranju u okolne organe. Osim orbite i suznog sustava, može se proširiti i u intrakranijalno područje. SCC može metastazirati limfogenim putem u submandibularne i preaurikularne limfne čvorove i hematogenim putem u distalne organe. (16)



Slika 4. Planocelularni karcinom medijalnog očnog kuta

5.3 Histopatologija

Histopatološke osobine tumora temelje se na stupnju diferencijacije samih tumorskih stanica, stoga se mogu razlikovati dobro diferencirani tumori od slabije diferenciranih.

Dobro diferencirani SCC histološki se očituje prisutnošću poligonalnih atipičnih stanica (keratinocita) s obilnom acidofilnom citoplazmom i hiperkeratotičnim jezgrama različitih veličina, uz prisutnost međustaničnih mostića. Slabo diferencirani oblici tumorskih stanica se očituju pleomorfizmima, prisutnošću anaplastičnih stanica, manjkavošću ili nedostatkom keratinizacije i gubitkom međustaničnih mostića. (2)

U terapiji se primjenjuju različite metode koje uključuju kiruršku eksciziju, krioterapiju, fotodinamičku terapiju, radioterapiju i sustavnu kemoterapiju te imunomodulacijsku terapiju. Odabir terapije ovisi o svojstvima maligne promjene, te njenoj proširenosti i lokalizaciji.

6. Ostali maligni tumori vjeđa

6.1 Adenokarcinom lojnih žlijezda

Adenokarcinom lojnih žlijezda spada u izrazito zloćudne tumore vjeđa. Očituje se sposobnošću agresivne lokalne invazije u regionalne limfne čvorove, okolna tkiva kao i mogućnošću metastaziranja u udaljene organe.(36) Najčešće nastaje malignom alteracijom stanica Meibomovih žlijezda koje se nalaze u tarzusu vjeđe, ali može nastati i iz Zeissovih žlijezda koje se nalaze u blizini trepavica vjeđa. Rjeđe strukture iz kojih može nastati adenokarcinom jesu sebacealne žlijezde obrva i kože lica. (1)

Za razliku od BCC ili SCC, adenokarcinom lojnih žlijezda češće se pojavljuje u žena starijih od 50 godina, iako se incidencija oboljelih povećava i u mlađih generacija. (37)

Adenokarcinom lojnih žlijezda je najčešće lokaliziran u gornjoj vjeđi, u kojoj je ujedno prisutan veći broj žlijezda lojnica.

Klinički se karcinom najčešće očituje prisutnošću solitarnog čvorića iako može biti i difuzno rasprostranjen u vjeđi. Solitarni čvorić je tvrde konzistencije, bezbolan , fiksiran za tarsus te se izdiže iz površine vjeđe. Ukoliko je nastao malignom alteracijom Zeissovih žlijezda, lokaliziran je u području ruba vjeđe, uz trepavice. Može se očitovati pojavom žute koloracije čvorića kao rezultat nakupljanja lipida u neoplastičnim stanicama. (1)

Specifična pojava karcinoma očituje se u njegovoj sposobnosti maskiranja u halacione, odnosno benigne očne promjene koje nastaju kao rezultat neinfektivnog začepjenja Meibomove žlijezde. Međutim, ukoliko je prisutan čvorić koji uzrokuje gubitak trepavica kao rezultat destrukcije žlijezda i dlačnih folikula, navedena

promjena upućuje na prisutnost adenokarcinoma žlijezde.(2) Ukoliko SGC raste difuzno, često se može zamijeniti sa perzistirajućim unilateralnim blefaritisom ili konjunktivitisom zbog tendencije karcinoma odnosno njegove sposobnosti da invadira priležeći epitel. SGC se često širi intraepitelno u epidermis vjeđe i epitel konjunktive, što se još zove pagetoidno širenje. Može se širiti i u orbitu, paranasalne sinuse i intrakranijalnu šupljinu. Limfoidnim putem se češće širi u regionalne limfne čvorove, a nerijetko se širi i perineuralno, posebice slabije diferencirani oblici karcinoma. (36)

Histopatološki, SGC se može podijeliti na dobro diferencirane, srednje diferencirane i slabo diferencirane tumore. Kod dobro diferenciranih tumora prisutne su neoplastične stanice sa svjetlom vakuoliziranom citoplazmom i slabijom žljezdanom diferencijacijom. Kod srednje diferenciranih tumora, neoplastične stanice sadrže hiperkromatske jezgre sa vidljivim nukleolima i bazofilnom citoplazmom, i jače izraženom žljezdanom diferencijacijom u pojedinim dijelovima. Slabo diferencirani tumori sadrže atipične stanice sa izraženim pleomorfizmima i povećanom mitotičkom aktivnošću jezgara stanica. (17)

Uglavnom se liječi primjenom kirurške ekscizije, ovisno o veličini i dubini samog tumora. U slučaju zahvaćenosti periorbitalnog tkiva, primjenjuje se i egzenteracija oka.

6.2 Melanom vjeđe

Melanom vjeđe je maligni tumor kože koji nastaje zloćudnom preobrazbom epidermalnih melanocita. Maligni melanomi čine 5% svih tumora kože, a manje od 1% tih tumora zahvati same vjeđe.(5)

Iako ne spada među najčešće zloćudne tumore vjeđe, sve je veći broj oboljelih od melanoma.

Rizični čimbenici za razvoj melanoma mogu se podijeliti na vanjske i unutarnje. Vanjski su čimbenici povezani uz dugotrajno i izravno izlaganje ultraljubičastom zračenju. Rezultat takvog izlaganja očituje se pojavom oštećenja na koži koje pridonosi razvoju zloćudnosti.(2) Osim zračenja, ključnu ulogu u poticanju razvoja melanoma imaju i unutarnji čimbenici koje čine prisutnost svjetle puti, lokalizacija i broj nevusa u pojedinca, veličina nevusa, pozitivna obiteljska anamneza, genske mutacije, uzimanje imunosupresivnih lijekova i drugi.

Melanom vjeđe češće se razvija u području donje vjeđe. Može se razviti *de novo* ili iz već postojeće pigmentirane lezije.

Klinička slika se očituje prisutnošću lezije koja tijekom vremena raste i mijenja svoj oblik, veličinu i boju. Mogu se javiti ulceracije, uz krvarenje i upalne promjene.

Razlikuju se 4 kliničko- patološka tipa melanoma kože: lentigo maligni, nodularni, površinsko šireći i akralni lentiginozni melanom.

Lentigo maligni melanom pojavljuje se u starijoj životnoj dobi, uglavnom u sedmom desetljeću života. Očituje se radijalnim i vertikalnim invazivnim rastom tumora. U 90% slučajeva zahvaća glavu i vrat, obzirom da su navedena područja najviše izložena kroničnom djelovanju UV zračenja. Lentigo maligni melanom nastaje iz prekursorske lezije- *lentigo maligna*. Klinički se očituje pojavom smeđe makule na površini vjeđe , nepravilnih rubova i pigmentacije, koja s vremenom i prilikom invazivnog rasta može progredirati izvan samih granica vjeđe prema površini konjunktive (5)

Histopatološki, sadrži atipične melanocyte u bazalnim slojevima epidermisa,

vretenastog izgleda, pagetoidnog oblika širenja. Epidermis je atrofične građe.

Nodularni melanomi čine 10% kožnih melanoma. Uglavnom se pojavljuju u području glave, vrata i trupa, u petom desetljeću života. Rijetko su prisutni na vjeđi. Ključna karakteristika ovog tumora jest prisutnost vertikalnog rasta u ranoj fazi razvoja, kao i brza progresija tumora. Karakterizira ga pojava čvorića ili polipa, uz moguću pojavu ulceracija i krvarenja. Može biti ravnomjerno pigmentiran, ali i amelanotičan. (5)

Histopatološki, sastoji se od atipičnih melanocita koji su nakupljeni u gnijezdo, vretenastog oblika.(38)

Ostali tipovi melanoma javljaju se rjeđe na vjeđi. Površinsko šireći melanom je najčešći tip melanoma, koji uglavnom zahvaća područje trupa i udova. Riječ je o tamnoj makuli koja može rasti horizontalno i vertikalno.

Akralni lentiginozni melanom javlja se u šestom i sedmom desetljeću života, češće u muškaraca, i uglavnom je lokaliziran u području dlanova, tabana i ispod noktiju. Može rasti horizontalno i vertikalno, u obliku makule koja kasnije poprimi invazivna svojstva i počinje ulcerirati. (39)

Mogu se širiti limfogenim putem i udaljenim metastazama.

U diferencijalnu dijagnozu spadaju aktinična keratoza, seboroična keratoza, bazocelularni karcinom, planocelularni karcinom, adenokarcinomi žlijezda lojnica vjeđe i drugi.

U terapijske svrhe primjenjuje se kirurška ekscizija melanoma uz inciziju rubova zdravog tkiva, ovisno o dijagnostičkim rezultatima. Ukoliko je dokazana proširenost tumora u regionalne limfne čvorove i u daljnja tkiva, uz eksciziju se primjenjuje

adjuvantna terapija (radioterapija, i sistemska kemoterapija).

6.3 Kaposijev sarkom

Kaposijev sarkom (KS) rijedak je sistemski vaskularni zloćudni tumor koji nastaje kao rezultat zaraze humanim herpes virusom tipa 8. Može se javiti u nekoliko oblika: klasični KS, epidemijski KS i endemski KS.(40) Najčešće se javlja u imunodeficijentnih osoba (epidemijski oblik KS), posebice u populacije oboljele od humanog virusa imunodeficijencije (HIV), ili u pacijenata u kojih se razvio sindrom stečene imunodeficijencije(AIDS).Rjeđe se manifestira pojavom očnih promjena.(41) Klasičan oblik Kaposijevog sarkoma javlja se rijetko, uglavnom u starijih osoba muškog spola, manje je progresivnog tijeka. (42) Uglavnom zahvaća donje ekstremitete. Endemski tip KS je karakterističan za afričke zemlje, i agresivniji je u predpubertetskom razdoblju u odnosu na odraslu dob. (40)

Prezentira se pojavom plavkaste ili ljubičaste potkožne solitarne lezije, koja može bit ograničena ili difuzna. Najčešće su prisutna brojna žarišta tumora, pa je riječ o multifokalnoj zloćudnoj promjeni. (6) Lezija je uglavnom bezbolna, i najčešće zahvaća gornju vjeđu.(43)

Histološki se prezentira pojavom spužvaste mreže endotelnih stanica koje stvaraju prorezane vaskularne prostore okružene vretenastim mezenhimalnim stanicama i kolagenom. (42)

Liječi se kirurškim putem, primjenom krioterapije, radioterapije uz uzimanje HAART terapije u liječenju primarne bolesti

6.4 Karcinom Merkelovih stanica

Karcinom Merkelovih stanica je rijedak maligni neuroendokrini tumor kože koji se češće javlja u starijoj populaciji. Nastaje malignom alteracijom Merkelovih stanica, specijaliziranih neuroendokrinih receptorskih stanica kože i mukoznih membrana. (6)

U rizične faktore spadaju zaraza poliomavirusom Merkelovih stanica te učestala izloženost imunokompromitirajućem djelovanju ultraljubičastog zračenja.

Desetina karcinoma Merkelovih stanica razvije se u vjeđi i regiji obrva, najčešće u području gornje vjeđe. (2)

Klinički se prezentira kao brzo progresivni bezbolni eritematozni čvor ljubičaste, roze ili crvene boje. Može biti prisutna ulceracija ili teleangiektazije uz samu promjenu. Ponekad je teško dijagnosticirati karcinom obzirom na sličnost lezije s drugim malignim tumorima.

Diferencijalna dijagnoza uključuje bazocelularni karcinom, planocelularni karcinom i adenokarcinom žlijezda lojnica na vjeđama.

Histopatološki se očituje pojavom lobula slabo diferenciranih okruglih stanica sa ovalnim ili okruglim jezgrama, vidljivim nukleolima, oskudnom citoplazmom te obilnim mitotičkim figurama. (44)

Može lokalno invadirati okolna tkiva ili metastazirati u udaljena tkiva i organe.

Liječi se primjenom kirurške ekscizije te primjenom adjuvantne kemoterapije.

6.5 Histiocitni karcinom vjeđa

Histiocitni karcinom vjeđa rijedak je maligni tumor koji se pojavljuje u muškaraca starije dobi. Očituje se unilateralnim zahvaćanjem oba očna kapka, iako su zabilježeni i rijetki slučajevi obostranog zahvaćanja. Predisponirajući čimbenici nastanka karcinoma su nepoznati.

Klinička slika se očituje pojavom bezbolnog oticanja gornje i donje vjeđe kroz dulji vremenski period od nekoliko godina. Može oponašati kronična upalna stanja poput orbitalnog celulitisa, blefarokonjunktivitisa, halaciona i drugih, što otežava dijagnostiku.

Karcinom pokazuje lokalno agresivno ponašanje, može invadirati periokularno područje te metastazirati u regionalne limfne čvorove.

Histopatološki se očituje prisutnošću neoplastičnih stanica histiocitoidne morfologije, sa zrnatom citoplazmom i uvećanim jezgrama. Javlja se dermalna i potkožna infiltracija tumorskih stanica.

U diferencijalnoj dijagnozi potrebo je isključiti metataze drugih primarnih područja, poput metastaza karcinoma dojke ili gastrointestinalnog sustava.

Liječi se primjenom kirurške ekscizije tumora i adjuvantne radioterapije. Ukoliko se karcinom proširio periokularno, nužna je i orbitalna eksenteracija. (45)

7. Dijagnostika

Primjena ciljnih dijagnostičkih metoda ključan je čimbenik u postavljanju točne dijagnoze, smanjenju rizika od progresije nastale lezije, a u konačnici i sprječavanju smrtnog ishoda bolesti.

U pravilu uključuje detaljno uzimanje anamneze, klinički pregled, uzimanje bioptata, histopatološku analizu i laboratorijske testove ukoliko je riječ o malignim lezijama uzrokovanim djelovanjem virusa (primjer je karcinom Merkelovih stanica).

7.1 Anamneza

Uzimanje detaljne osobne i obiteljske anamneze predstavlja jedan od najvažnijih dijagnostičkih metoda prilikom postavljanja dijagnoze zloćudnog tumora. Osobna anamneza obuhvaća podatke vezane za nastanak lezije i promjene koje su se razvile nakon nastanka. Ključno je saznati kad je pacijent prvi put uočio samu promjenu na vjeđi, je li nastupila promjena boje ili oblika same lezije, je li promjena praćena pojavom boli ili krvarenja, jesu li prisutne smetnje vida, koliko se dugo izlagao suncu i je li prethodno imao ožiljke, opekline ili slične lezije prije pojave suspektne lezije. Također, u obzir dolaze i podaci vezani za prisutnost drugih genetičkih bolesti ili uzimanja imunosupresivne terapije, izlaganja zračenju u terapijske svrhe. Pozitivna obiteljska anamneza jedan je od glavnih rizičnih čimbenika koji može upućivati na nasljedna obilježja suspektne maligne promjene. (6)

7.2 Inspekcija

Inspekcija vjeđa i periorbitalnog područja temelji se na usoredbi zdravog i zahvaćenog oka. Prilikom pregleda oka potrebno je koristiti dobru rasvjetu, lupu i procijepnu

svjetiljku kako bi se lakše uočile nastale promjene na koži. U slučaju sumnje na dijagnozu melanoma vjeđe, važno je obratiti pozornost na prirođene nevuse. Promatra se oblik, debljina vjeđa i rasporka, boja i oblik kože i lezije, te prisutnost teleangiektatičnih promjena. Osim navedenog, važno je promatrati gustoću ili odsutnost trepavica u zahvaćenom dijelu vjeđe koja je karakteristična za određene tumorske lezije. (2)

Kod sumnje na prisutnost melanoma, može se primjeniti ABCDEFG pravilo, koje se sastoji od nekoliko odrednica. Slovo A označava asimetriju tj nepravilan oblik lezije (eng. asymmetry), B se odnosi na rubove same lezije (eng. border), C na boju i promjenu boje lezije (eng. color), D na veličinu promjera lezije koji prelazi 6mm (eng. diameter), E na uzdignuće lezije (eng. elevation), F na simptome poput boli ili svrbeža (eng. feeling), a G se odnosi na rast i promjenu razvoja lezije (eng. growth).(39)

Navedeno pravilo uvelike pomaže prilikom dijagnosticiranja melanoma na koži.

7.3 Palpacija

Palpacijom se nastoji utvrditi prisutnost edema ili hematoma vjeđe, upale vjeđa, kao i tvrdoća i oblik lezije te prisutnost boli prilikom dodira. Kod pregleda gornje vjeđe potrebno je okrenuti tarzalni dio prema gore kako bi pregled bio opsežniji, jer se na taj način omogućuje bolji uvid u spojnicu tarzusa vjeđe. (6)

7.4 Biopsija

Uzimanje bioptata važan je neinvazivni dijagnostički parametar za potvrđivanje sumnje na prisutnost karcinoma vjeđe. Kako bi se ostvarila preciznost u dijagnosticiranju zloćudnog tumora, potrebno je obratiti pažnju na različite čimbenike prilikom uzimanja uzorka za biopsiju. Biopat mora biti adekvatne veličine, uz

prisutnost suspektne lezije rubovi bioptata trebaju sadržavati normalno tkivo, uzorak mora biti reprezentativan i samo tkivo treba biti dobro očuvano, označeno i zaštićeno. (5)

Mogu se razlikovati incizijska (*shave i punch*) biopsija te ekscizijska biopsija. Incizijska biopsija temelji se na postupku uzimanja dijela tkiva sa suspektne lezije kako bi se potvrdila sumnja na tumor, ali takav oblik incizije uglavnom se preporučuje kod velikih tumora koji su lokalizirani na vjeđi te kada je zbog nepovoljnog anatomskog položaja onemogućeno izvršiti potpuno uklanjanje zahvaćenog i zdravog dijela tkiva, tj ekscizije. (46) Također, prilikom primjene incizijske biopsije dobro je zabilježiti odnosno fotografirati mesto uzimanja uzorka, obzirom na to da ga je kasnije teže prepoznati usred bržeg cijeljenja. (5)

Ukoliko je lezija manja, ne obuhvaća marginu vjeđe i nije lokalizirana u blizini lateralnog kantusa ili *punctum lacrimale*, primjenjuje se ekscizijska biopsija. Češća je u uporabi obzirom na manji broj lažno negativnih nalaza tkiva u odnosu na incizijski tip biopsije. Nakon uzimanja bioptata, slijedeći je korak histopatološka analiza tumora i laboratorijski nalazi. Histopatološkom analizom utvrđuje se tip lezije, prisutnost specifičnih atipičnih stanica koje potvrđuju maligni karakter lezije, i konačno dijagnosticiranje vrste promjene. Ukoliko su zdravi rubovi ekscizijskog bioptata pozitivni na tumorigenezu, potrebno je ponovno izvršiti reeksciziju vjeđe, pri čemu se koriste različite mikro-tehnike o kojima će se više govoriti u poglavlju 8.

7.5 Metastatske promjene

Ukoliko je dokazana agresivna narav tumora i invazivno širenje u okolna tkiva, od drugih dijagnostičkih metoda preporučuje se uporaba kompjuterizirane tomografije

(CT), magnetske rezonance (MR) orbitalnog područja kao i ultrazvuka i biopsije parotidnih, cervikalnih i submandibularnih čvorova. Kod sumnje na metastaziranje tumora iz drugih lokalizacija u područje vjeđe, kao i tijekom perioda praćenja bolesti po potrebi mogu se provesti dijagnostičke metode poput radiografije prsnog koša, obzirom da je riječ o najčešćoj lokalizaciji tj sjelu metastaziranja. (47)

8. Terapija

Terapijske metode liječenja zloćudnih tumora vjeđa i periorbitalnog područja su višestruke, pri čemu se može razlikovati osnovna i najjednostavnija podjela liječenja na kirurško i nekirurško liječenje. Standardnu terapiju u liječenju malignih tvorevina vjeđe upravo čini kirurška resekcija tumora. Ostale konzervativne metode primjenjuju se u slučajevima ako kirurška terapija nije moguća kao posljedica lokalizacije same tvorbe, rizičnog stanja pacijenta, starije dobi u pacijenta, odbijanja kirurške terapije ili u slučaju palijativnog liječenja. Ostali oblici liječenja jesu primjena krioterapije, adjuvantne radioterapije i kemoterapije, ciljane terapije ili terapije pametnim lijekovima. Osim navedenih, u tumora koji su skloni invazivnom širenju i metastaziranju primjenjuje se biopsija sentinel limfnog čvora u dijagnostičke i terapijske svrhe. Kako bi se uz uklanjanje samih promjena postigla anatomska očuvanost vjeđa, ali i funkcija u primjeni su i različite rekonstruktivne okuloplastične tehnike za područje gornje i donje vjeđe.



Slika 5. Ekscizija bazocelularnog karcinoma medijalnog očnog kuta

8.1 Kirurška terapija

Kirurška terapija vjeđe zahvaćena zloćudnim tumorom zasniva se na eksciziji tumorske promjene i predstavlja zlatni standard u liječenju zloćudnih bolesti vjeđa. (5) Cilj kirurške ekscizije zasniva se na potpunom uklanjanju tumora vjeđe kao bi se spriječilo invadiranje tumora u okolne strukture ili udaljena tkiva. Kirurška ekscizija se prilagođava histopatološkome tipu tumora, kao i lokalizaciji maligne promjene na vjeđi. Postoje preporučene mjere koje se primjenjuju na dokazani tip zloćudnog tumora, a vezane su uz veličinu granice zdravog tkiva koje se ekscidira uz malignu leziju. U slučaju dokazanog bazocelularnog karcinoma vjeđe, preporučuje se izrezivanje 2-3mm zdravog tkiva, a u slučaju agresivnijih tumora poput planocelularnog karcinoma, adenokarcinoma lojnih žlijezda ili karcinoma Merkelovih stanica, preporučeno je izrezati veću površinu zdravog tkiva. (48)

Ukoliko je zloćudni tumor zahvatio medijalni kantus, preporučuje se uklanjanje lakrimalnog drenažnog sustava kako bi se spriječila progresija tumora. Ukoliko je potpuno uklanjanje tumora dijagnostički potvrđeno, naknadno se vrši rekonstrukcija lakrimalnog sustava. Potrebno je pričekati s rekonstrukcijom kako bi se spriječila mogućnost invazije mogućih ostatnih tumorskih stanica kroz mjesto rekonstrukcije.(23) U slučaju zanemarivanja tumora ili u slučaju agresivne progresije, kao posljedica može se javiti orbitalna invazija koja zahtjeva specifičnu operaciju odstranjivanja očne jabučice, vanjskih očnih mišića i mekog tkiva očne šupljine, odnosno egzenteraciju oka.(48)



Slika 6. Egzenteracija oka

S ciljem potpunog uklanjanja tumora i maksimalnog očuvanja zdravog tkiva, u primjeni je Mohs'-ova mikrografska operacija. Temelji se na kirurškom uklanjanju uzorka u tanjim slojevima, koje se tehnikom svježe smrznutog tkiva priprema za patološku analizu odmah nakon ekscizije. Nakon pregleda uzorka, ovisno o dobivenom rezultatu, postupak se ponavlja ili ukoliko nema dokaza o prisutnoj zloćudnoj promjeni, moguće je izvršiti popravak defekta.(49) Izvodi se u tijeku operacije, osobito ukoliko se radi o velikom tumoru, kada se ovakvom tehnikom maksimalno čuva zdravo tkivo. U preoperativnoj antibiotskoj profilaksi primjenjuje se najčešće se amoksisicilin, a alternativni izbor je primjena cefaleksina ili u slučaju alergije na penicilin koristi se klindamicin. Navedeni kirurški postupak osmislio je dr. Frederic E. Mohs tridesetih godina prošlog stoljeća, a u sadašnjem obliku ga je počeo koristiti krajem šezdesetih godina dvadesetog stoljeća slučajnim otkrićem tehnike svježe smrznutog tkiva. (50)

Prednosti kirurške ekscizije osim u mogućnosti uklanjanja potpunog tumora vjeđe prvenstveno se temelje na sprječavanju recidiviranja zloćudne promjene, kao i na tome da je riječ o brzom i estetski prihvatljivom terapijskom pristupu koji, uz uspješnost izlječenja, nudi i minimiziranje gubitka zdravog tkiva i ožiljkavanje na mjestu prethodno prisutne lezije.(5) Rekonstrukcija vjeđe se vrši u trenutku kada dijagnostičke metode dokažu da nakon resekcije tkiva tumor nije prisutan u samoj vjeđi.

8.2 Krioterapija

Krioterapija je nekirurška metoda koja se koristi u liječenju malignih promjena vjeđa u slučajevima kada bolesnici nisu u mogućnosti primiti kirurški oblik terapije, ili zbog prisutnosti većeg broja lezija koje se ne mogu odstraniti operativnim putem. U terapiji se primjenjuje tekući dušik na niskim temperaturama (najčešće na -30°C) s ciljem poticanja destrukcije umorskog tkiva. Prednosti korištenja terapije temelje se na jednostavnosti, visokoj učinkovitosti odnosno izvrsnoj stopi izlječenja koja prelazi stopu iznad 90%.(5) Pogodnost primjene ove terapije temelje se i na otpornosti anatomske građe lakrimalnog aparata na djelovanje krioterapije pa se sama terapija može koristiti za tumore koji su lokalizirani u njegovoj blizini. Najčešće se koristi u liječenju manjih lezija bazocelularnog karcinoma vjeđe i planocelularnog karcinoma. Nedostaci ovog terapijskog postupka temelje se na reverzibilnim promjenama vjeđa koje se mogu očitovati pojavom crvenila i edema, a teže ireverzibilne promjene mogu se očitovati atrofijskim promjenama vjeđa, depigmentacijom, madarozom i drugim promjenama. (51)

8.3 Fotodinamička terapija

Fotodinamička terapija neinvazivna je metoda liječenja malignih promjena vjeđa koja se temelji na primjeni fotosenzitivnog lijeka, laserskih i nelaserskih izvora svjetla i slobodnih radikala kisika. Pogodna je za liječenje površinskih planocelularnih karcinoma vjeđe, kao i melanoma u kasnijim stadijima bolesti kao oblik palijativnog liječenja. Najčešće se koristi u kombinaciji s drugim metodama zbog veće učinkovitosti terapije.(52)

8.4 Imunomodulacija

Imunomodulacijska terapija temelji se na topičkoj primjeni sredstva (imunomodulatora) na samo mjesto lezije. Preporučljiva je primjena nekoliko puta na tjedan u periodu od mjesec dana, u obliku samostalne terapije kod pacijenata s prisutnim manjim lezijama, koji su rizični za operaciju, ili u kombinaciji s drugim terapijama, primjerice kirurškom s ciljem poboljšanja preživljenja. Temeljni mehanizam se zasniva na aktivaciji imunološkog sustava pacijenta koji reagira uništenjem tumorskih stanica lezije te poticanju tumorske nekroze stanica. Imunomodulatorni oblik terapije neće jednako bit uspješan kod svih tipova zloćudnih tumora. Najčešće se primjenjuje kod površinskih planocelularnih i nodularnih bazocelularnih karcinoma. Najčešće se primjenjuju terapije 5- fluorouracilom ili imikvimodom lokalno na kožu. Što se tiče nuspojava, najčešće se javljaju hiperemija, crvenilo, iritacija kože i svrbež na mjestu primjene.(53)

8.5 Radioterapija i kemoterapija

Radioterapija je nekirurška metoda liječenja malignih tvorevina vjeđe u slučajevima kada je kirurško odstranjivanje tumora rizično za pacijenta te u slučajevima adjuvantog liječenja bolesnika. Može se primjeniti u postoperativnom razdoblju ukoliko je nastupilo

proširenje tumora perineuralnim ili limfogenim putem. Prednost terapije očituje se u duljini trajanja terapije i izbjegavanju hospitalizacije pacijenta kao i olakšavanju simptoma u slučaju palijativnog oblika liječenja. Nedostaci se očituju u mogućnosti pojave različitih simptoma koji se mogu očitovati pojavom lokalizirane boli, hiperemije, teleangiektazija, promjenom pigmentacije vjeđe, kronične suhoće oka, optičke neuropatije i retinopatije i drugih.(54)

Sistemska kemoterapija je preporučena ukoliko su prisutne distalne metastaze u tijelu, odnosno, u slučajevima progresije agresivnih tumora vjeđa.(47)

8.6 Biopsija sentinel limfnog čvora

Sentinel limfni čvor ili limfni čvor stražar predstavlja primarni limfni čvor u koji se najprije limfogenim putem proširi metastatski tumor iz primarnog sijela.

Primjena biopsije navedenog čvora uspješna je metoda koja se koristi u identificiranju prisutnosti mikroskopskih metastaza u regionalnim limfnim čvorevima.(55) Metoda se zasniva na činjenici da se određeni zloćudni tumori najprije šire limfogenim putem. Limfne žile iz lateralnog dijela gornje i donje vjeđe odvede limfu u parotidne i preaurikularne limfne čvorove, a medijalna područja gornje i donje vjeđe u submandibularne limfne čvorove. Stoga se najčešće primjenjuje u dijagnosticiranju proširenosti planocelularnog karcinoma, adenokarcinoma lojnih žlijezda, karcinoma Merkelovih stanica i melanoma vjeđe.(56)

Indikacije za korištenje biopsije jesu debljina lezije planocelularnog karcinoma u vrijednosti od 2cm ili više, uz perineuralno širenje, debljina melanoma vjeđe od 1 mm (po Breslowu) ili više uz prisutnu minimalno 1 mitotičku aktivnost , debljina lezije adenokarcinoma lojne žlijezde koja prelazi vrijednost od 10 mm, a u slučaju karcinoma

Merkelovih stanica, biopsija se koristi neovisno o debljini, promjeru ili broju mitozama.(16)

Primjena ove metode započinje preoperativnom uporabom limfoscintigrafije. Pacijentu se u području lezije injicira lokalni anestetik, a potom koloidne čestice obilježene tehnecijem-99 (Tc-99m) koje se transportiraju do regionalnih limfnih čvorova. Nakon određenog vremena, izradi se slikovni prikaz nakupine praćenog radiofarmaka od mjesta injiciranja radiofarmaka do nakupljanja u regionalnim čvorovima.

Pozitivan rezultat biopsije daje do znanja o kojem je stadiju tumora riječ, kojim je putem tumor metastazirao i koju je terapiju najbolje primijeniti u liječenju tvorevine. U slučaju negativnog rezultata, omogućena je primjena manje agresivne terapije u liječenju.

8.7 Rekonstrukcija vjeđa

Oštećenja nastala nakon ekscizije tumora mogu utjecati na održavanje funkcije i izgled gornje ili donje vjeđe. Ukoliko je izvršena ekscizija manjeg dijela kapka-manje od jedne trećine duljine vjeđe, uglavnom nije potrebno izvršiti dodatnu rekonstrukciju vjeđa. Ako je ekscizija bila velika veća od jedne trećine duljine vjeđe i ako je utjecala na promjenu oblika i funkcije vjeđa i drenažnog sustava, primjenjuju se različite rekonstruktivne metode koje uzimaju u obzir lokalizaciju defekta, veličinu, debljinu defekta, kao i dob pacijenta. Metode obuhvaćaju primarno zatvaranje defekta, korištenje ostatnog tkiva vjeđe, transplantanate pune debljine ili primjenu lokalnih režnjeva, a biraju se ovisno o oštećenju površine kože vjeđe i tarzalne ploče.(57)

9. Prognoza i preživljenje

Nakon kirurške ekscizije tumora i oporavka od drugih terapijskih postupaka neizostavno je praćenje pacijenata, a samo trajanje i učestalost ovisi o vrsti i lokalizaciji maligne promjene, kao i stadiju uklonjenog tumora. Ukoliko je pacijent bolovao od invazivnog zloćudnog tumora vjeđe preporučuje se redovito praćenje stanja pacijenta poglavito kroz idućih pet godina. (58)

U slučaju bazocelularnog karcinoma, petogodišnje preživljenje iznosi 98%. Postotak preživljenja pada s velikim lezijama čiji je promjer veći od 3 cm, te duboko invazivnim i agresivnim oblicima BCC. (59)

Petogodišnje preživljenje planocelularnog karcinoma vjeđe je izvrsno ukoliko je lezija otkrivena na vrijeme, kada nije nastupila dublja invazija te ako je u potpunosti uklonjena. Ono što predstavlja problem jest invazivna priroda samog karcinoma te brzina invazije u slučaju kasnijeg otkrivanja.

Adenokarcinom žlijezda znojnica može recidivirati u 33% slučajeva, a metastazira u 25% slučajeva. (60)

Postotak petogodišnjeg preživljenja nakon uklanjanja melanoma vjeđe ovisi o stadiju same lezije. U slučaju lokaliziranih tumora koji nisu invadirali okolna tkiva, vrijednost je 93%, i opada s progresijom tumora. Ukoliko su prisutne udaljene metastaze vrijednosti iznose između 10-15%. (61)

Petogodišnje preživljenje u pacijenata koji su bolovali od karcinoma Merkelovih stanica s nalazom negativnih limfnih čvorova u prosjeku iznosi 97%, a u slučaju pozitivnih 52%. (62)

10. Zaključak

Diljem cijeloga svijeta bilježi se izraziti porast broja oboljelih od malignih promjena kože. Iako je najčešće prisutan u osoba starije životne dobi iznad šestog desetljeća života, sve češće se javlja i u mlađe populacije, neovisno o spolu. Unatoč unaprjeđenju dijagnostičkih i terapijskih metoda i dalje je prisutan problem kasnog otkrivanja uznapredovalih tumorskih promjena. Jedan od najvažnijih uzroka je neinformiranost ljudi o štetnosti dugotrajnog izlaganja ultraljubičastom zračenju i važnosti primjene samopregleda nakon intenzivnog izlaganja. Stoga je potrebno uložiti vrijeme i pažnju u informiranje stanovništva o štetnim posljedicama izlaganja suncu i umjetnim izvorima zračenja, kao i na učenje i poticanje samopregleda kako bi se na vrijeme otkrile lezije na izloženim dijelovima kože koje mogu imati maligni potencijal, poglavito u području glave i vrata.

11. Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, doc. dr.sc. Jeleni Juri Mandić na savjetima i materijalima koji su mi pomogli u izradi diplomskog rada, kao i na uloženom vremenu i strpljenju.

Veliko hvala mojoj obitelji i kumovima, rođacima Filipu i Luciji na strpljenju koje su mi pružali tijekom čitavog studija. Hvala prijateljima, osobito Josipi, Mateju, Petri, Andrei i Tei na pruženoj pomoći i podršci.

Posebno hvala Mislavu na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju.

12. Literatura

1. American Academy of Ophthalmology. 2008-2009 Basic and Clinical Science Course Section 7: Orbit, Eyelids, and Lacrimal System. San Francisco, CA. : The Academy; 2008.
2. Pe'er J. Pathology of eyelid tumors. Indian J Ophthalmol. 2016 Mar;64(3):177-90. doi: 10.4103/0301-4738.181752. PMID: 27146927; PMCID: PMC4869455.
3. Campbell RJ, Sobin LH. Tumours of the eyelid. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumors. 2nd ed. Berlin: Springer; 1998. p. 3-9.
4. Kersten RC, Ewing-Chow D, Kulwin DR, Gallon M. Accuracy of clinical diagnosis of cutaneous eyelid lesions. Ophthalmology. 1997 Mar;104(3):479-84. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30288-7. PMID: 9082276.
5. BCSC, American Academy of Ophthalmology. Orbit, Eyelids, and Lacrimal System, 7. Izdanje, 2008. (182-191), Singapur
6. Branimir Cerovski, Tomislav Jukić, Zlatko Juratovac, Jelena Juri, Miro Kalauz, Damir Katušić, Rajko Kordić, Igor Petriček, Rajko Pokupec, Smiljka Popović Suić, Neda Stiglmayer, Tomislav Vidović, Nenad Vukojević. Oftalmologija; udžbenik za studente medicine. travanj 2012. (66-77), Sveučilište u Zagrebu, Zagreb
7. Vázquez Doval FJ. Cirugía Dermatológica. Texto y atlas de casos prácticos. In: Volume II, chapter 29, pages 93-150. Madrid. 2nd edition Spain: Springer SBM Spain, S.A.U; 2013

8. Palermo EC. Rejuvenescimento da região palpebral. In: Kadunc B, Palermo E, Addor F, Metsavaht L, Rabello L, Mattos R, et al. Tratado de cirurgia dermatológica, cosmiatria e laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 455-87.
9. Salasche SJ, Bernstein G, Senkarik M. Surgical anatomy of the skin. Appleton & Lange, 1988. p. 183-197.
10. Palermo EC. Cirurgia da região periorbitária. In: Lupi O, Belo J, Cunha PR, orgs. Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2ª ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2010. p. 69-77
11. Petruzzelli GJ, Hampson CM, Meyers AD, Kokoska MS, Kellman RM, Slack CL, et al. Orbit Anatomy. [Internet]. New York: Medscape; 2011 [cited 2013 Sept 9].
12. Iglesias ME, Santesteban R, Larumbe A. Oncologic surgery of the eyelid and orbital region. Actas Dermosifiliogr. 2015 Jun;106(5):365-75. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2014.11.011. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25701895.
13. René C. Update on orbital anatomy. Eye (Lond). 2006 Oct;20(10):1119-29. doi: 10.1038/sj.eye.6702376. PMID: 17019410.
14. Pe'er J, Folberg R. Eyelid tumors: Cutaneous melanoma. In: Pe'er J, Singh AD, editors. Clinical Ophthalmic Oncology: Eyelid and Conjunctival Tumors. 2nd ed., Ch. 7. Berlin: Springer; 2014. p. 63-8
15. Vemuganti GK, Honavar SG. Stromal tumors. In: Pe'er J, Singh AD, editors. Clinical Ophthalmic Oncology: Eyelid and Conjunctival Tumors. 2nd ed., Ch. 9. Berlin: Springer; 2014. p. 79-94.

16. Nasser QJ, Roth KG, Warneke CL, Yin VT, El Sawy T, Esmaeli B. Impact of AJCC 'T' designation on risk of regional lymph node metastasis in patients with squamous carcinoma of the eyelid. *Br J Ophthalmol*. 2014 Apr;98(4):498-501. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304434. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24429279.

17. Sinard JH. Immunohistochemical distinction of ocular sebaceous carcinoma from basal cell and squamous cell carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 1999 Jun;117(6):776-83. doi: 10.1001/archopht.117.6.776. PMID: 10369589.

18. Bianciotto C, Demirci H, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA. Metastatic tumors to the eyelid: report of 20 cases and review of the literature. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug;127(8):999-1005. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.120. PMID: 19667336.

19. Bakhshi A, Jensen JP, Goldman P, Wright JJ, McBride OW, Epstein AL, Korsmeyer SJ. Cloning the chromosomal breakpoint of t(14;18) human lymphomas: clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18. *Cell*. 1985 Jul;41(3):899-906. doi: 10.1016/s0092-8674(85)80070-2. PMID: 3924412.

20. Font RL. Eyelids and lacrimal drainage system. In: *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 2229-32.

21. Hussain I, Soni M, Khan BS, Khan MD. Basal cell carcinoma presentation, histopathological features and correlation with clinical behaviour. *Pak J Ophthalmol*, 2011, 27(1):3–7.

22. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5 Suppl 2):S129-32. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.034. PMID: 18410798.

23. Howard GR, Nerad JA, Carter KD, Whitaker DC. Clinical characteristics associated with orbital invasion of cutaneous basal cell and squamous cell tumors of the eyelid. *Am J Ophthalmol*. 1992 Feb 15;113(2):123-33. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71523-5. PMID: 1550179.

24. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ*. 2018 Jan;25(1):104-113. doi: 10.1038/cdd.2017.169. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29149101; PMCID: PMC5729529.

25. Baxter JM, Patel AN, Varma S. Facial basal cell carcinoma. *BMJ*. 2012 Aug 21;345:e5342. doi: 10.1136/bmj.e5342. PMID: 22915688.

26. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part I: periocular basal cell carcinoma experience over 7 years. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):624-30. doi: 10.1016/j.opthta.2003.12.003. PMID: 15051192.

27. Basal Cell Carcinoma- The college of optometrist [Internet]. [citirano 22.05. 2021.]. Dostupno na: <https://www.college-optometrists.org/guidance/clinical-management-guidelines/basal-cell-carcinoma-bcc-periocular-.html>

28. Wu A, Sun MT, Huilgol SC, Madge S, Selva D. Histological subtypes of periocular basal cell carcinoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42:603-7.

29. Costan VV, Tamaş C, Dobrin N, Costache DA, Ciocoiu M. Mixed (nodular and morpheic) upper eyelid basal cell carcinoma with orbital invasion - histological and clinical features. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):977-983. PMID: 30534843.

30. Soysal HG, Markoç F. Invasive squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital region. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar;91(3):325-9. doi: 10.1136/bjo.2006.102673. Epub

2006 Oct 4. PMID: 17020898; PMCID: PMC1857650.

31. Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, Williamson RM. Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Br J Ophthalmol*. 2002 Oct;86(10):1161-5. doi: 10.1136/bjo.86.10.1161. PMID: 12234899; PMCID: PMC1771324.
32. Maclean H, Dhillon B, Ironside J. Squamous cell carcinoma of the eyelid and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;121:219–21.
33. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009 Jul;23(3):178-89. doi: 10.1016/j.trre.2009.02.004. Epub 2009 Apr 2. PMID: 19345080.
34. Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, Clayton JA, Chan CC, Tsilou ET, Zein WM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Iliff NT, Bradford P, Digiovanna JJ, Kraemer KH. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1324-36. doi: 10.1016/j.opthta.2012.12.044. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23601806; PMCID: PMC3702678.
35. Person JR. An actinic keratosis is neither malignant nor premalignant: it is an initiated tumor. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):637-8. doi: 10.1067/mjd.2003.14. PMID: 12664040.
36. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC Jr, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol*. 2005 Mar-Apr;50(2):103-22. doi: 10.1016/j.survophthal.2004.12.008. PMID: 15749305.

37. Boniuk M, Zimmerman LE. Sebaceous carcinoma of the eyelid, eyebrow, caruncle, and orbit. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1968 Jul-Aug;72(4):619-42. PMID: 5706692.
38. Vučić M, Tomas D, Krušlin B. Patohistološka slika melanoma kože. U Šitum M. i sur. *Melanom*. Medicinska naklada, Zagreb 2016. (str. 167-79)
39. Šitum M, Dediol I, Buljan M. Klinička slika melanoma. U Šitum M. i sur. *Melanom*. Medicinska naklada, Zagreb 2016. (str. 39-47.)
40. Ivančević, Željko; Rumboldt, Zvonko; Bergovec, Mijo; Silobrčić, Vlatko: *MSD - priručnik dijagnostike i terapije*, Split: Placwbo, 2000 (prirucnik)
41. Sousa Neves F, Braga J, Cardoso da Costa J, Sequeira J, Prazeres S. Kaposi's sarcoma of the conjunctiva and the eyelid leads to the diagnosis of human immunodeficiency virus infection - a case report. *BMC Cancer*. 2018 Jul 3;18(1):708. doi: 10.1186/s12885-018-4611-3. PMID: 29970040; PMCID: PMC6029361.
42. Brun SC, Jakobiec FA. Kaposi's sarcoma of the ocular adnexa. *Int Ophthalmol Clin*. 1997 Fall;37(4):25-38. doi: 10.1097/00004397-199703740-00004. PMID: 9429930.
43. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, Antunes F, Stellbrink HJ, Phillips AN, Lundgren JD. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA study. *Cancer*. 2004;100:2644–54. <https://doi.org/10.1002/cncr.20309>.
44. Merritt H, Sniegowski MC, Esmaeli B. Merkel cell carcinoma of the eyelid and periocular region. *Cancers (Basel)*. 2014 May 9;6(2):1128-37. doi: 10.3390/cancers6021128. PMID: 24821131; PMCID: PMC4074820.

45. Juri Mandić J, Bakula M, Mandić K, Žarković K, Horvat-Pavlov K, Marušić Z. A rare eyelid tumour in an elderly man. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):791-793. doi: 10.1111/ced.13856. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30569627.
46. Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čeović R, Dotlić S, Ilić I, Smuđ Orehovec S i sur. Kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ca oboljelih od melanoma kože. *Liječ Vjesn* 2016;138:22–9.
47. Yin VT, Merritt HA, Sniegowski M, Esmaeli B. Eyelid and ocular surface carcinoma: diagnosis and management. *Clin Dermatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):159-69. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.008. PMID: 25704936.
48. Hsuan JD, Harrad RA, Potts MJ, Collins C. Small margin excision of periocular basal cell carcinoma: 5 year results. *Br J Ophthalmol*. 2004 Mar;88(3):358-60. doi: 10.1136/bjo.2003.018531. Erratum in: *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1228. PMID: 14977769; PMCID: PMC1772028.
49. Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, Walker GD, Fiala K, Housewright C. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017 Aug;25(3):291-301. doi: 10.1016/j.fsc.2017.03.002. Epub 2017 May 20. PMID: 28676157.
50. Ahmad J, Mathes DW, Itani KM. Reconstruction of the eyelids after mohs surgery. *Semin Plast Surg*. 2008 Nov;22(4):306-18. doi: 10.1055/s-0028-1095889. PMID: 20567706; PMCID: PMC2884876.
51. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database: periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):617-23. doi: 45

10.1016/j.opthta.2003.07.020. PMID: 15051191.

52. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther.* 2018 Jun 7;7:35-49. doi: 10.2147/ITT.S134842. PMID: 29922629; PMCID: PMC5995433.
53. Singh M, Singh H, Kakkar N, Zadeng Z, Gupta P. Treatment of squamous cell carcinoma of the eyelid with imiquimod 5% cream. *Can J Ophthalmol.* 2019 Feb;54(1):e24-e27. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.03.010. Epub 2018 May 21. PMID: 30851791.
54. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995 May-Jun;39(6):429-50. doi: 10.1016/s0039-6257(05)80054-2. PMID: 7660300.
55. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, Keller J, Tripcony L, Poulsen MG, Hughes M, Allison RW, Martin JM. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck.* 2009 May;31(5):604-10. doi: 10.1002/hed.20991. PMID: 19132719.
56. Cook BE Jr, Lucarelli MJ, Lemke BN, Dortzbach RK, Kaufman PL, Forrest L, Greene E, Gabelt BT. Eyelid lymphatics II: a search for drainage patterns in the monkey and correlations with human lymphatics. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2002 Mar;18(2):99-106. doi: 10.1097/00002341-200203000-00003. PMID: 11897950.
57. Yan J, Liu L, Qian J. Reconstruction of upper eyelid and medial canthus following basal cell carcinoma resection: a successful one-stage repair with three local flaps. *Int J Dermatol.* 2013 May;52(5):611-3. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05842.x. PMID: 23590377.

58. Ho SF, Brown L, Bamford M, Sampath R, Burns J. 5 years review of periocular basal cell carcinoma and proposed follow-up protocol. *Eye (Lond)*. 2013 Jan;27(1):78-83. doi: 10.1038/eye.2012.230. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23154501; PMCID: PMC3545370.
59. Basal Cell Carcinoma- Eye Wiki [Internet]. [citirano 20.06.2021.] Dostupno na: https://eyewiki.aao.org/Basal_Cell_Carcinoma#Prognosis
60. Buitrago W, Joseph AK. Sebaceous carcinoma: the great masquerader: emerging concepts in diagnosis and treatment. *Dermatol Ther*. 2008 Nov-Dec;21(6):459-66. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00247.x. PMID: 19076624.
61. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19917835; PMCID: PMC2793035.
62. Merkel Cell Carcinoma- Eye Wiki [Internet]. [citirano 20.06.2021.] Dostupno na: https://eyewiki.aao.org/Merkel_Cell_Carcinoma#Management

13. Životopis

Rođena sam 30.svibnja.1993. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Retkovec i potom Šesnaestu gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2012. godine. Tijekom fakultetskog obrazovanja sudjelovala sam u nekoliko izvannastavnih aktivnosti. Bila sam član Studentske sportske sekcije tj košarkaškog tima, Studentske sekcije za fotografiranje i crtanje koja se nalazila u sklopu studentskog časopisa "Medicinar ". Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.