

# Značaj lokalizacije primarnog tumora u kirurškom liječenju melanoma glave i vrata

---

**Hrvojić, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:456773>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-19**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Hrvojić

Značaj lokalizacije primarnog tumora u kirurškom  
liječenju melanoma glave i vrata

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta, KBC Sestre milosrdnice, pod vodstvom mentora dr. sc. Andre Košeca, dr. med. FEBORL-HNS i predan je na ocjenu u akedemskoj godini 2021./2022.

## KRATICE

WHO – *World Health Organization* (Svjetska zdravstvena organizacija)

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* (Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak)

RSTLs – *relaxed skin tension lines* (orijentacija opuštenih tenzijskih linija kože)

LME – *lines of maximum extensibility* (linija maksimalne ekstenzibilnosti)

AHNS – *The American Head and Neck Society* (Američko društvo glave i vrata)

$^{99m}\text{Tc}$  – Tehnecij 99m

RND – *radical neck dissection*

MRND – *modified radical neck dissection*

SND – *selective neck dissection*

T<sub>reg</sub> – regulatorna T stanica

T<sub>effector</sub> – efektorska T stanica

IFN- $\alpha$ 2b – interferon  $\alpha$ 2b

IL-2 – interleukin 2

CTLA-4 – citotoksični T-limfocit-asocirani antigen 4

PD-1 – *Programmed Cell Death Protein 1*

TVEC - Talimogene Laherparepvec

BCG – *Bacillus Calmette-Guerin*

DTIC - dakarbazin

MTIC – metil-triazeno imidazol karboksiamid

DNA – *deoxyribonucleic acid* (deoksiribonukleinska kiselina)

mm - milimetar

cm - centimetar

SŽS – središnji živčani sustav

## Sadržaj

1. SAŽETAK .....	1
2. SUMMARY .....	2
3. UVOD .....	3
4. EPIDEMIOLOGIJA.....	4
5. KLASIFIKACIJA MELANOMA.....	5
6. KLINIČKA SLIKA.....	11
7. DIJAGNOZA.....	15
8. LIJEČENJE .....	16
8.1. Široka ekscizija.....	16
8.2. Rekonstrukcija .....	17
8.2.1. Rekonstrukcija lezija na nosu .....	18
8.2.1.1. Dorzum nosa i postranični nosni zidovi .....	18
8.2.1.2. Vršak nosa .....	19
8.2.1.3. Nosna krila .....	20
8.2.1.4. Mukozom obložen unutrašnji dio nosa .....	21
8.2.2. Rekonstrukcija lezija na obrazu .....	21
8.2.3. Rekonstrukcija usne i brade .....	22
8.2.4. Rekonstrukcija tjemena i čela .....	24
8.2.5. Rekonstrukcija uha .....	25
8.2.6. Rekonstrukcija periokularnog područja .....	27
8.3. Postupak s limfnim čvorovima.....	28
8.3.1. Biopsija sentinel limfnog čvora.....	29
8.3.2. Disekcija vrata .....	30
8.3.3. Elektivna disekcija limfnih čvorova .....	31
8.3.4. Postupak s parotidnom žlijezdom.....	32
8.4. Ostali terapijski modaliteti kutanog melanoma glave i vrata .....	32
8.4.1. Imunoterapija .....	32
8.4.2. Kemoterapija i biokemoterapija .....	33
8.4.3. Genska terapija .....	34
8.4.4. Zračenje.....	34
9. ZAHVALE .....	35
10. LITERATURA .....	36
11. ŽIVOTOPIS.....	42

## 1. SAŽETAK

### Značaj lokalizacije primarnog tumora u kirurškom liječenju melanoma glave i vrata Matea Hrvojić

Gotovo 25% svih melanoma na tijelu javlja se u području glave i vrata, iako glava sama čini 9% površine tijela. Ta se primarna lokalizacija melanoma pokazala smrtonosnijom od ostalih. Prema WHO klasifikaciji, postoji devet različitih vrsta melanoma s obzirom na patogenetske, epidemiološke, kliničke i histopatološke čimbenike. Najčešći je način dijagnosticiranja melanoma klinički pregled. Zlatni standard liječenja melanoma je široka ekscizija. Taj se ekscidirani preparat šalje na patohistološku obradu za provjeru zahvaćenosti rubova. Nakon nje ostaje defekt koji je potrebno zatvoriti. Ovisno o primarnoj lokalizaciji tumora, potrebne su različite rekonstruktivne tehnike, s obzirom na to da su glava i vrat estetski vrlo važne regije. Svaka regija ima svoje posebnosti. Načini su rekonstrukcije poslagani na rekonstruktivnoj ljestvici, od jednostavnijih prema kompleksnijima. Najjednostavniji način rekonstrukcije je primarno zatvaranje, zatim sekundarno cijeljenje, kožni presadci, lokalni i regionalni režnjevi te distalni režnjevi. Ovdje govorimo o rekonstrukciji lezija na specifičnim lokalizacijama - nosu, obrazu, usnama i bradi, čelu i tjemenu, uhu te periokularnom području. Ovisno o primarnoj lokalizaciji tumora, postoje i različiti putevi limfne drenaže, pa tako i različiti zahvati kojima se te regije limfnih čvorova uklanjaju. Ostali su načini liječenja imunoterapija, kemoterapija i biokemoterapija, radioterapija i genska terapija.

**KLJUČNE RIJEČI:** melanom, novotvorine glave i vrata, kirurgija, ekscizija, rekonstrukcija, primarna lokalizacija tumora

## 2. SUMMARY

Significance of primary tumor localization in surgical treatment of head and neck  
melanoma

Matea Hrvojić

Nearly 25% of melanoma in the human body occurs on head and neck area, despite the fact that head and neck area makes only 9% of body surface. This primary localization appears to have bigger mortality than the rest of the body. According to the WHO classification, there is nine different kinds of melanoma, based on pathogenetic, epidemiologic, clinical and histopathological factors. It is usually diagnosed clinically. The golden standard of melanoma therapy is surgical wide excision. After excision, tissue is sent to pathohistologic analysis in order to detect residual tumor cells in margins. After the procedure, we are faced with a skin defect which should be somehow managed. Depending on the primary tumor location, different kinds of surgical techniques are available. Every region has its own special characteristics. Reconstruction possibilities are classified on the reconstructive ladder, from the simplest to the most complicated. The simplest one is primary closure, then secondary intention, skin grafts, local and regional flaps and distal flaps. Here we talk about reconstruction of the lesions on special locations – nose, cheek, lips and chin, forehead and scalp and periocular area. Depending on the primary tumor location, there are different ways of lymphatic drainage, and different procedures for removal of affected nodes. Other therapeutic modalities are immunotherapy, chemotherapy, biochemotherapy, radiotherapy and gene therapy.

**KEY WORDS:** melanoma, head and neck cancer, surgery, excision, reconstruction, primary tumor location



### 3. UVOD

Melanom predstavlja mali postotak svih dijagnosticiranih karcinoma kože (oko 3%), ali je odgovoran za jako veliki broj smrti (65%). (1) Prvi ikad zabilježeni opis melanoma u povijesti nalazi se u Hipokratovim zapisima. Najraniji fizikalni dokaz melanoma nalazimo u kosturima prekolumbijskih mumija – u njihovim su kostima nađene metastaze melanoma, pretpostavlja se da su mumije stare 2400 godina. (2) Prvi znanstveni rad posvećen kirurškom uklanjanju melanoma izašao je 1907. godine u časopisu Lancet. Napisao ga je dr. Handley, a preporučio je uklanjanje melanoma s marginama od 5 cm. Te su margine dobivene kao rezultat obdukcija pacijenata koji su umrli od melanoma. Tada se melanom dijagnosticirao relativno kasno. Kasnije, u 1960.-im godinama, Svjetska je zdravstvena organizacija uvela projekt educiranja ljudi u ranoj dijagnostici melanoma, i tada je melanom postao jedna od malignih bolesti čije se liječenje kontinuirano unaprijeđuje. (3) Danas postoje brojni načini liječenja melanoma; sistemska je terapija uvelike napredovala, pa ipak, kirurško liječenje ostaje zlatni standard u liječenju primarnog melanoma. (4) Danas su se margine znatno smanjile, pa su time i ožiljci manji. Kad se radi o primarnim melanomima glave i vrata, zbog anatomske specifičnosti područja, potrebno je upotrijebiti razne rekonstrukcijske tehnike kako bi se postigao što bolji estetski rezultat nakon ekscizije melanoma. (5)

#### 4. EPIDEMIOLOGIJA

U zadnjih pedeset godina incidencija je melanoma značajno porasla. (6) Na globalnoj razini, radi se najviše o bolesti ljudi koji žive u razvijenijim zemljama. (5) U populacijama europskog podrijetla, incidencija je 11.2 na 100 000 godišnje u Europi, 12.2 na 100 000 godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama, te 33.6 na 100 000 godišnje u Australiji i Novom Zelandu. Najviše su stope incidencije zabilježene na Novom Zelandu, srednje u Europi i Sjedinjenim Američkim državama, a najniže u južnoj i središnjoj Aziji. (6) Kako i u svijetu, tako se i u Hrvatskoj povećava incidencija melanoma. Stopa je incidencije u 2010. godini bila 12.6/100 000, 13.8/100 000 za muškarce, dok je za žene ona iznosila 11.4/100 000; (7) u 2018. je porasla na 25.4/100 000 u muškaraca te 20.1/100 000 u žena. (8) U 2018. godini od zloćudnog melanoma kože umrlo je 125 muškaraca (0.48%) te 86 žena (0.32%). (9)

Melanomi glave i vrata sačinjavaju 25% svih kutanih melanoma. (10) Incidencija im raste gotovo eksponencijalno s dobi. (5) Medijan dobi u kojoj se postavi dijagnoza je 59 godina. (10) Standardizirana stopa incidencije u svijetu je 1.67 na 100 000 za muškarce i 1.59 na 100 000 za žene. (11) U posljednjih nekoliko desetljeća incidencija se značajno povećavala – u zadnjih dvadeset godina zabilježeno je povećanje incidencije i do 200%. Povećanje je incidencije znatno veće u muškaraca nego u žena. (12)

Pacijenti s melanomom glave i vrata imaju lošiju prognozu. Petogodišnje i desetogodišnje vjerojatnosti preživljenja za pacijente s melanomom vlasišta, odnosno vrata su 83.1% i 76.2%, dok su za melanome na drugim primarnim lokalizacijama 92.1% i 88.7%. (13) Stope preživljenja variraju diljem svijeta; bolju prognozu imaju tumori koji se detektiraju u ranijoj fazi. (14)

## 5. KLASIFIKACIJA MELANOMA

Postoje mnoge vrste klasifikacija melanoma. Jedna je od njih klasifikacija prema evolucijskom putu u nastanku melanoma. (15)

Trenutna WHO klasifikacija melanoma prema evolucijskom putu bazira se na klasifikaciji koju su predložili Clark i suradnici. (16) Oni su napravili klasifikaciju u četiri vrste prema identifikaciji histoloških značajki radijalne, odnosno vertikalne faze rasta tumora. Te su vrste akralni lentiginozni melanom, površinsko šireći melanom, nodularni melanom i lentigo maligni melanom. (17) Whiteman i suradnici su 2003. godine objavili studiju čiji rezultati podupiru teoriju „odvojenih puteva“ u razvoju/patogenezi melanoma, odnosno postojanje barem dvaju patoloških puteva u nastanku melanoma – jedan povezan s proliferacijom melanocita, koji odgovara površinsko širećem melanomu, a drugi koji je povezan kroničnom izlaganju suncu, koji odgovara lentigo malignom melanomu. (15,18) Rađene su i genetičke analize koje su dokazale značaj BRAF mutacija, koje se češće nalaze u melanomima na koži izloženoj suncu s malo solarne elastoze, dok su usporedno rjeđe u melanoma s izraženom solarnom elastozom. Uzevši i ta opažanja u obzir, stvorena je klasifikacija koja se temelji na različitim patogenetskim, epidemiološkim, kliničkim i histopatološkim čimbenicima, a prikazana je u Tablici 1. (15)

Tablica 1. Klasifikacija melanoma (modificirana od WHO klasifikacije 2018.). (15)

- |   |
|---|
| <p>A. Melanomi obično povezani s kumulativnim solarnim oštećenjem</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Put I. Površinsko šireći melanom / melanom niskog kumulativnog solarnog oštećenja</li><li>Put II. Lentigo maligni melanom / melanom visokog kumulativnog solarnog oštećenja</li><li>Put III. Dezoplastični melanom</li></ul> <p>B. Melanomi koji nisu konzistentno vezani uz kumulativno solarno oštećenje</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Put IV. Spitz melanom</li><li>Put V. Akralni melanom</li><li>Put VI. Mukozni melanom</li><li>Put VII. Melanom koji nastaje iz kongenitalnog nevusa</li><li>Put VIII. Melanom koji nastaje iz plavog nevusa</li><li>Put IX. Uvealni melanom</li></ul> |
|---|

### C. Nodularni melanom

Uobičajeno se koriste klinička i patološka klasifikacija. U kliničkoj se klasifikaciji uzimaju u obzir patohistološki nalaz primarnog tumora, nalaz fizikalnog pregleda te rezultati radioloških pretraga; dok patološka klasifikacija uzima u obzir iste navedene kriterije kao i u kliničkoj klasifikaciji, uz nalaz SLNB-a ili drugih organa. (7) Te su klasifikacije prikazane u tablici 2.

Tablica 2 – Klinička i patološka klasifikacija melanoma.

	Klinička klasifikacija				Patološka klasifikacija			
	T	N	M		T	N	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0	
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0	
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0	
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0	
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0	
III	Bilo koji T	N > N0	M0	IIIA	T1 – 4a	N1a	M0	
					T1 – 4a	N2a	M0	
					IIIB	T1 – 4b	N1a	M0
						T1 – 4b	N2a	M0
						T1 – 4a	N1b	M0
						T1 – 4a	N2b	M0
						T1 – 4a	N2c	M0
						T1 – 4a	N2c	M0
					IIIC	T1 – 4b	N1b	M0
						T1 – 4b	N2b	M0
						T1 – 4b	N2c	M0
						Bilo koji T	N3	M0

IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1	IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1
----	----------------	----------------	----	----	----------------	----------------	----

Uz već navedene klasifikacije, postoji i AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM klasifikacija melanoma, osmo izdanje, koje je izašlo 2017. godine. AJCC TNM klasifikacija se može vidjeti u Tablici 3. (19)

Tablica 3. AJCC TNM klasifikacija kutanog melanoma. (Prema: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, i ostali, urednici. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017)

Klasifikacija	Debljina (mm)	Ulceracija / mitoze
T		
TX (debljina primarnog tumora ne može biti procijenjena)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
T0 (nema dokaza za primarni tumor)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Tis (in situ)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
T1	≤ 1.00 mm	Nepoznato
T1a	< 0.8 mm	Bez ulceracije
T1b	< 0.8 mm 0.8 – 1.0 mm	bez ulceracije sa ili bez ulceracije
T2	>1.00 – 2.00 mm	Nepoznato
T2a	>1.00 – 2.00 mm	Bez ulceracije
T2b	>1.00 – 2.00 mm	S ulceracijom
T3	>2.00 – 4.00 mm	Nepoznato
T3a	>2.00 – 4.00 mm	Bez ulceracije
T3b	>2.00 – 4.00 mm	S ulceracijom
T4	>4.00 mm	Nepoznato
T4a	>4.00 mm	bez ulceracije
T4b	>4.00 mm	S ulceracijom
N	Broj metastatskih l. čvorova	Metastaze limfnih čvorova

NX (regionalni čvorovi nisu procijenjeni)		
N0	0	Nije primjenjivo
N1	Jedan čvor zahvaćen tumorom ili <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze	
N1a	Jedna klinički okultna (primjerice, detektirana biopsijom sentinel limfnog čvora)	Nema <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N1b	Jedna klinički detektirana	Nema <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N1c	Nema bolesti regionalnih limfnih čvorova	Ima <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N2	2 ili 3 tumorski zahvaćena limfna čvora ili <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze s jednim čvorom koji je zahvaćen tumorom	
N2a	2 ili 3 klinički okultne (primjerice detektirane biopsijom sentinel limfnog čvora)	Nema <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N2b	2 ili 3, od kojih je barem jedna klinički detektirana	Nema <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N2c	Jedna klinički okultna ili klinički detektirana	Ima <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze

N3	4 ili više tumorom zahvaćenih čvorova ili <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze, ili bilo koji broj spojenih limfnih čvorova sa ili bez <i>in-transit</i> , satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza	
N3a	4 ili više klinički okultnih (primjerice detektiranih biopsijom sentinel limfnog čvora)	Nema <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N3b	4 ili više, od kojih je barem jedan klinički detektiran, ili prisutnost bilo kojeg broja spojenih čvorova	Nema <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N3c	2 ili više klinički okultnih ili klinički detektiranih i/ili prisutnost bilo kojeg broja spojenih čvorova	Ima <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
M	Lokalizacija	Serumski LDH
M0	Bez udaljenih metastaza	Nije primjenjivo
M1	Dokaz udaljenih metastaza	
M1a	Udaljene metastaze kože, mekih tkiva uključujući	Nije izmjeren ili nespecifično
M1a(0)	mišić i/ili neregionalnih	Nije povišen
M1a(1)	limfnih čvorova	Povišen
M1b	Metastaze pluća ili bez M1a mjesta zahvaćenosti	Nije izmjeren ili nespecifično

M1b(0)		Nije povišen
M1b(1)		Povišen
M1c	Udaljene metastaze u visceralne lokacije koje nisu SŽS sa ili bez M1a ili M1b mjesta zahvaćenosti	Nije izmjeren ili nespecifično
M1c(0)		Nije povišen
M1c(1)		Povišen
M1d	Udaljene metastaze u SŽS sa ili bez M1a, M1b ili M1c mjesta zahvaćenosti	Nije izmjeren ili nespecifično
M1d(0)		Normalan
M1d(1)		Povišen



## 6. KLINIČKA SLIKA

U ovom će poglavlju biti opisane prezentacije različitih vrsta melanoma prema Klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (navedena u poglavlju Klasifikacija melanoma, Tablica 1). Na glavi se i vratu najčešće nalaze površinsko šireći melanom, nodularni, lentigo maligna te dezmoplastični melanom. Ostale se vrste nalaze znatno rjeđe (osim akralnog – radi se o sasvim drugoj anatomske lokalizaciji). (10)

Površinsko šireći melanom je najčešći tip melanoma u osoba s fototipom kože I i II. Čini 60-70% svih melanoma. (20) Na glavi i vratu također sačinjava 70% svih slučajeva melanoma. (21) Obično se dijagnosticira u dobi od 30 do 50 godina, nešto češće u žena. Može se javiti u bilo kojoj lokaciji na tijelu; u muškaraca se najviše javlja na trupu, dok u žena na donjim udovima. (22) Može se pojaviti de novo ili iz već postojećeg madeža. Inicijalno, u horizontalnoj fazi rasta, pojavljuje se u obliku makule promjera manjeg od 5 milimetara, neujednačene boje, svijetlosmeđe do crne, s nepravilnim rubovima. S vremenom, lezija može rasti. U vertikalnoj fazi rasta, površina je nepravilna, sa središnjim povišenjem i eventualno ulceracijom. (20,22) Pacijenti uočavaju promjene u pigmentiranoj leziji 1-5 godina unatrag. (7)

Lentigo maligni melanom čini 5-15% svih melanoma. (22) Lezija se najčešće javlja u starijih ljudi svjetlijih fototipova kože, s predilekcijom za nos i obraze u žena, a u muškaraca za vrat, tjeme i uši. (20) Čini 25% svih melanoma glave i vrata. Za tu je vrstu melanoma karakteristično da ima svoj in situ oblik – lentigo maligna. Lentigo maligna se prezentira vrlo slično drugim vrstama melanoma – asimetričan je, neujednačene boje, nepravilnih granica. U početku može imati oblik makule, izgleda poput pjege, nepravilna oblika, crne, smeđe, crvene/roze i bjelkaste boje. Postoji i amelanotični lentigo maligna; on može nalikovati ekcemu, Bowenovoj bolesti, ili aktiničnoj keratozi. (5) U in situ obliku je izražena horizontalna faza rasta, koja može potrajati 15 godina ili više. Pojavljivanje tamnih područja/nodula i/ili infiltracija ukazuje na progresiju u lentigo maligni melanom. Stopa progresije iznosi 5-50%. (22)

Dezmoplastični melanom je rijetka vrsta melanoma koja sačinjava 4% svih primarnih kutanih melanoma. Najčešće se dijagnosticira u dobi između 60 i 65 godina. (22) Javlja se najčešće na dijelovima kože s visokim kumulativnim solarnim oštećenjem. (15) Prezentira se kao čvrsta tvorba, izgleda poput ožiljka; može biti u obliku čvorića ili plaka. (15,22) Obično je amelanotičan ili slabo pigmentiran. (15) Upravo se zbog tog

amelanotičnog izgleda dijagnosticira u kasnijim fazama. Iznimno je infiltrativan; ima predispoziciju za perineuralno širenje i lokalne recidive. Invadira okružujući dermis i subkutano tkivo. Može se podijeliti u dvije podvrste – „čisti“ i „mješoviti“. „Čisti“ ima manju incidenciju metastaza u limfne čvorove u odnosu na „mješoviti“. (22)

Spitz melanom se u revidiranoj WHO klasifikaciji definira kao maligni melanom koji odgovara Spitz nevusu. Dok se Spitz nevusi javljaju pretežito u djetinjstvu, Spitz se melanomi javljaju u starijoj dobi. U odnosu na nevus, melanomska je verzija veća, ponekad ulcerirana; u anamnezi se često može naći kontinuirani progresivni rast i promjene. (15) Svaki se Spitz nevus mora biopsirati kako bi se odredila točna dijagnoza. (5)

Akralni se melanom najčešće prezentira lentiginoznim uzorkom proliferacije – tada se naziva akralnim lentiginoznim melanomom; rjeđe se prezentira pagetoidnim uzorkom, kada pokazuje sličnost površinsko širećem melanomu. Stoga što postoje neki dokazi da takvi akralni pagetoidni melanomi genomske nalikuju površinsko širećem melanomu, ovdje će biti opisana samo klinička slika akralnog lentiginoznog melanoma. (15) Javlja se na dijelovima tijela na kojima se ne nalaze dlake – volarnim dijelovima prstiju na gornjim i donjim udovima, dlanovima, tabanima i korijenu nokta. Javlja se otprilike jednako učestalo u svim etničkim skupinama diljem svijeta, a najčešći je melanom u ljudi azijskog i afričkog podrijetla (oni nisu podložni nastanku površinsko širećeg melanoma). (15) U bijelaca se, od četiriju glavnih histopatoloških vrsta melanoma, pojavljuje najrjeđe, u 2-8% slučajeva. Dijagnosticira se najčešće u šestom ili sedmom desetljeću života. Razvija se nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Inicijalno se prezentira kao smeđa, nejednolika pigmentirana makula nepravilnih granica. Može doseći promjer od 3 cm, s mogućom formacijom nodula. Česta lokacija akralnog lentiginoznog melanoma je subungualno, osobito na nožnom palcu. Kada je Hutchinsonov znak prisutan (pigmentacija zanoktice i kože koja ju okružuje), tada je klinička dijagnoza gotovo sigurna. Ponekad se može imati verukoznu površinu, zbog čega se tumor otkriva u kasnijem stadiju. (22)

Mukozni melanom čini manje od 1% svih malignih melanoma. Najčešće se javlja na glavi i vratu. (23) Mogu nastati iz bilo koje mukozne površine; prezentacija im ovisi o mjestu nastanka. (20) Ovdje će biti opisana klinička slika mukoznih melanoma koji se javljaju na glavi i vratu. U slučaju mukoznih melanoma sinusa i nosa, rani su znakovi nazalna opstrukcija, iscjedak, epistaksa te bol lica – jako su slični kliničkoj slici upalnih

stanja i zato se ponekad ta vrsta melanoma kasnije dijagnosticira. U kasnijim se stadijima može naći egzoftalmus, oftalmoplegija, glavobolja, kožni infiltrati te ulceracije. Endoskopski se prezentira kao polipoidna, mesnata lezija; gotovo se uvijek pojavljuje unilateralno. Može biti raznoliko pigmentirana. Oralni se melanom dijagnosticira češće nego sinonazalni jer je usna šupljina dostupnija inspekciji. Prezentira se kao hiperpigmentirana lezija; može biti crne, smeđe, sive do crvene ili bijele boje. Može imati bilo nodularni, bilo makularni izgled. Makularne su lezije ravne. Nodularni tumori imaju nepravilnu površinu i prezentiraju se kao ulcerirane, egzofitične lezije. U kasnijim se stadijima javljaju hemoragija i ulceracije. Laringealni mukozni melanomi mogu uzrokovati promuklost, grlobolju i disfagiju; faringealne lezije mogu uzrokovati hemoragiju, disfagiju ili dispneju. (24)

Melanom koji nastaje iz kongenitalnog nevusa čini 1.3% svih melanoma. (25) Kongenitalni se nevusi dijele u tri skupine: mali (veličine do 1.5 cm), srednje velik (1.5 do 20 cm) te divovski (više od 20 cm). (7) Nastanak se melanoma najčešće vidi iz malog nevusa, jer su oni najučestaliji; divovski nevusi pokazuju znatno veći rizik za nastanak melanoma, međutim, u populaciji se pojavljuju iznimno rijetko. (25) Zloćudni melanom može biti prekriven zbog pigmentiranog, dlakavog nevusa, stoga je ponekad problem otkriti ga na vrijeme. (15)

Melanom koji nastaje iz plavog nevusa se naziva još i malignim plavim nevusom. (15) Plavi su nevusi benigne tvorbe koje se sastoje od melanocita koji aktivno proizvode melanin. Plavu boju duguju raspršivanju svjetla manjih valnih duljina zbog dermalnog melanina – Tyndallov efekt. (26) Najučestalija se vrsta plavog nevusa (Jadasson-Tieche) uglavnom pojavljuje na dorzalnim dijelovima ekstremiteta, vlasišta i stražnjici. Ekstrakutane su prezentacije rijetke. Najčešće se prezentiraju kao mala tamnoplava ili crnoplava makula, ili pak papula oblikovana poput kupole. Maligni se plavi nevus prezentira slično – plavkasti ili crni čvorići ili plakovi koji mogu ulcerirati. (27)

Uvealni melanomi u 90% slučajeva nastaju u žilnici, u 7% u cilijarnom tijelu i u 3% slučajeva u irisu. (28) Pacijenti se uglavnom prezentiraju s bezbolnim gubitkom ili distorzijom vida. Ponekad može doći i do ablacije retine, što uzrokuje bljeskove ili titranje svjetlosti. Tumor se, u asimptomatskim slučajevima, može otkriti tek na oftalmološkom pregledu. Kad se melanom nalazi u prednjem segmentu oka, može se uočiti diskoloracija šarenice ili konstantna injekcija episklere, što se često zamijeni s

kroničnim konjuktivitisom. Ako se tumor nalazi u cilijarnom tijelu, može se javiti astigmatizam. (29)

Nodularni je melanom drugi najčešći melanom u ljudi svjetlijeg fototipa- čini 15-30% svih melanoma. (20,22) Najčešće se dijagnosticira u dobi od 10 do 50 godina, podjednako često u oba spola. Najčešće je lokaliziran na trupu, glavi i vratu. Lezija nastaje u relativno kratkom periodu – razvija se nekoliko mjeseci do dvije godine prije postavljanja dijagnoze i brzo progredira. Agresivniji je od površinsko širećeg melanoma. Obično je tamniji od površinsko širećeg melanoma. Dobro je ograničen, boja je jednolika; može i ne mora biti ulceriran, snažne pigmentacije, sjajne površine. Horizontalna mu je faza rasta iznimno kratka, dok se vertikalna javlja rano, stoga se često otkriva u podmaklom stadiju. I vrlo male lezije nodularnog melanoma imaju metastatski potencijal. (7,22) Klinički se razlikuju ravno rastući i čvorasti oblik. Ravno rastući tip karakteriziran je crnim plosnatim žarištem i dominantna je horizontalna komponenta rasta. Čvorasti tip nastaje u obliku crnog žarišta. S vremenom se pretvara u čvor jednolike boje i dominantna je vertikalna faza rasta. (7) Drugi, izrazito agresivan oblik nodularnog melanoma jest polipoidni melanom. Obilježen je naglim rastom, čestim pojavama ulceracija te brzom pojavom okultnih metastaza. Pretežito se javlja na trupu, sluznicama, gornjem respiratornom traktu, ezofagusu, vagini i rektumu. (7)

## 7. DIJAGNOZA

S obzirom na to da je glavno obilježje melanoma kože pigmentirana lezija na koži, vrlo je značajna dijagnostička metoda klinička dijagnoza. Ona se postavlja na temelju ABCDEFG pravila melanoma. A predstavlja asimetriju (*asymmetry*); prethodno pravilan nevus postaje nepravilan. B predstavlja granicu (*border*); nevus nije oštro ograničen od okolne kože. C predstavlja boju (*color*); radi se o pojavi neravnomjerne pigmentacije u prethodno jednobojnom nevusu. D predstavlja promjer (*diameter*), odnosno povećanje promjera madeža manjeg od 6 mm na veličinu veću od 6 mm. E predstavlja elevaciju (*elevation, evolution*); radi se o zadebljanju i uzdignuću madeža. F predstavlja subjektivan osjećaj (*feeling*); odnosno simptome boli, svrbeža, peckanja i slično koji se nanovo pojavljuju. G predstavlja porast lezije (*growth*). Svakako treba uzeti u obzir i pojavu erozija, ulceracija i krvarenja. (7) Ova je metoda najviše korisna za samoprocjenu od strane pacijenta ili osobe koja nije dermatolog kako bi se pratila progresija nevusa; međutim, za definitivnu je dijagnozu ipak potrebno napraviti patohistogiju jer se na ovaj način melanom može propustiti. (30) Kako bismo pobliže proučili izgled lezije, koristimo se dermatoskopijom, metodom kojom površinu kože pregledavamo dermatoskopom (*skin surface microscope*). Definitivna se dijagnoza postavlja ekscizijom i patohistološkim pregledom preparata. (7)

## 8. LIJEČENJE

U ovom će poglavlju biti riječi o širokoj eksciziji, kao zlatnom standardu liječenja kutanog malignog melanoma glave i vrata, rekonstrukciji defekta nastalog ekscizijom, s naglaskom na značajke lokalizacija primarnih tumora u odnosu na kirurške tehnike ekscizije i rekonstrukcije.

U samom središtu lica (nos, paranazalno i infraorbitalno područje, usne, brada) kutani melanomi čine 9.4% svih kutanih melanoma glave i vrata. (31) Na nosu se nalazi 5.8%, na usnama i bradi 2.9%. (11) Primarni su maligni melanomi u blizini oka relativno rijetki, sačinjavaju 1% ili manje svih malignih tumora, ali imaju velik mortalitet. (32) Od svih kutanih melanoma glave i vrata, oni čine 6.9%. Na vlasištu se nalazi 3.6%, a na čelu 4.7% melanoma; na obrazima 48%, na temporalnim dijelovima 10.2%. Na uhu nalazimo 10.9% svih melanoma glave i vrata. Na vratu taj postotak iznosi 6.9. (11)

### 8.1. Široka ekscizija

Osnovni terapijski modalitet u liječenju kutanog malignog melanoma glave i vrata jest široka ekscizija. (7) Primarni je cilj adekvatnog lokalnog tretmana prevenirati relaps bolesti te smrt od melanoma na način da se uklone sve tumorske stanice iz lokalne regije. Sekundarni je cilj postići dobru lokalnu kontrolu bolesti nevezano za sam utjecaj na preživljenje.

Ekscizijske su margine i dalje podložne raspravama. Trenutne su preporuke bazirane na debljini tumora. (33) Široka lokalna ekscizija uključuje odstranjivanje svih tkiva do razine fascije, koja je očuvana, osim ako nije zahvaćena tumorom. (34) Sama operacija melanoma na glavi i vratu komplicirana je anatomskom složenošću regije te promišljanjima o funkcionalnosti struktura i estetskom rezultatu nakon zahvata. (33) Uz to, sam se zahvat mora maksimalno prilagoditi karakteristikama pacijenta – dobi, komorbiditetima i slično. (5)

Preporuke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (*National Comprehensive Cancer Network* – NCCN) za kirurške margine u širokoj eksciziji primarnog melanoma su sljedeće: kod melanoma in situ, preporučene su margine 0.5-1.0 cm; kod invazivnog melanoma debljine 1.0 mm ili manje, preporučene su margine 1.0 cm; kod invazivnog

melanoma debljine veće od 1.0 mm do debljine od 2.0 mm, preporučene su margine 1-2 cm; kod invazivnog melanoma debljine veće od 2.0 mm do debljine od 4.0 mm preporučene su margine 2.0 cm; i na kraju, kod invazivnog melanoma debljine veće od 4 mm, preporučene margine iznose 2.0 cm. Uz navedene preporuke, NCCN ističe da periferni rubovi margina mogu biti modificirani kako bi se prilagodilo individualnim anatomskim ili funkcionalnim zahtjevima, što se svakako može primijeniti na regiju glave i vrata.

Nakon ekscizije, dobiveno tkivo ide na histološku obradu. Zlatni standard histološke procjene jest trajni rez; za zamrznute je rezove dokazano da ima veću stopu lažno negativnih rezultata. (35) S obzirom na to da je za trajni rez i nalaze potrebno više vremena, valja razmotriti odgađanje rekonstrukcije ili zatvaranje rane dok ne dođu rezultati histološke procjene margina.

## 8.2. Rekonstrukcija

Većina se kirurških lezija može sanirati primarnim zatvaranjem. Veći defekti zahtijevaju rekonstrukciju. Rastuća incidencija melanoma zahtijeva veći broj uklanjanja, a time i rekonstrukcija. Ona je važna jer ožiljci mijenjaju izgled pacijenta pa time mogu drastično pogoršati psihosocijalno funkcioniranje. Najbolji se ishodi postižu odabirom modaliteta liječenja koji ne samo da eradiciira melanom, već je i prilagođen očekivanjima pacijenta po pitanju fizičkog izgleda. (36)

Što se tiče samog vremena rekonstrukcije, odnosno hoće li biti odrađena odmah nakon ekscizije melanoma ili s odgodom – ono ovisi o brojnim čimbenicima. Važu se koristi i rizici, jer nakon same ekscizije postoji 5% mogućnost da će patohistološka dijagnoza pokazati nalaz pozitivnih rubova nakon široke ekscizije. Najveći rizik da se to dogodi nalazimo u starijih ljudi, ženskog spola, kutanog melanoma smještenog na vjeđi, usni i licu, tip melanoma lentigo maligna, podtip šiljastih stanica te stadij primarnog tumora. (37)

Nakon ekscizijske biopsije, a svakako prije nego što se na patohistološkoj analizi potvrdi dijagnoza malignog melanoma debljine >0.8 mm, nikada se ne izvodi rekonstrukcija lokalnim režnjevima, kako se ne bi ometala limfna drenaža primarnog mjesta lezije i onemogućilo izvođenje sentinel biopsije limfnog čvora. (38) Rekonstrukcija složenijim tehnikama i režnjevima je rezervirana tek nakon što se učini

SNLB, odnosno prilikom reekscizije ožiljka ukoliko je to potrebno po NCCN smjernicama.

Načini su rekonstrukcije poslagani na rekonstruktivnoj ljestvici, od jednostavnijih prema kompleksnijima. Najjednostavniji način rekonstrukcije je primarno zatvaranje, zatim sekundarno cijeljenje, kožni presadci, lokalni i regionalni režnjevi te distalni režnjevi. (5) U ovom će poglavlju biti riječi o rekonstrukciji lezija na specifičnim lokalizacijama - nosu, obrazu, usnama i bradi, čelu i tjemenu, uhu te periokularnom području.

### 8.2.1. Rekonstrukcija lezija na nosu

Nos se nalazi u samom središtu lica, spada u centralne strukture, stoga bilo kakav defekt znatno zaokuplja pažnju promatrača – lezije na nosu mogu značajno smanjiti privlačnost osobe. Veliki ili mali centralni defekti smanjuju društvenu percepciju ljepote osobe, (39) Stoga je vrlo važno adekvatno sanirati leziju kako bi defekt bio što manje uočljiv. Burget i Menick su predložili podjelu nosa na osam estetskih podjedinica: vrh nosa, dorsum, te parni postranični zidovi, krilni režnjevi i trokuti mekog tkiva, a sve kako bi se olakšali kirurški zahvati i postigli bolji rezultati. (40) Mnogi kirurzi danas i nosnu pregradu promatraju kao zasebnu podjedinicu. Te se podjedinice razlikuju u kvaliteti kože (tekstura, pilosebacealne strukture) te podležećoj strukturalnoj i potpornoj građi – ta građa utječe na konture nosa. (41)

Planiranje rekonstruktivnih zahvata na nosu je proces kojeg je potrebno u znatnoj mjeri individualizirati prema brojnim čimbenicima. Najvažniji od tih čimbenika su ciljevi i očekivanja pacijenta; vrlo je važno dobro informirati pacijenta o svim pojedinostima samog zahvata, pogotovo kad postoji više operativnih mogućnosti. Važno je u obzir uzeti i dob pacijenta – stariji pacijenti s većim brojem komorbiditeta češće žele brže i jednostavnije rješenje. Osim toga, valja uzeti u obzir veličinu, lokalizaciju defekta te zahvaćena tkiva. U daljnjem će tekstu biti riječi o rekonstruktivnim mogućnostima za različite estetske podjedinice nosa. (41)

#### 8.2.1.1. Dorsum nosa i postranični nosni zidovi

Ove se estetske podjedinice smatraju jednostavnijima za rekonstrukciju. U samoj središnjoj liniji dorzuma može se upotrijebiti najjednostavnija metoda primarnog zatvaranja, pogotovo ako se radi o defektima manjih dimenzija. Proksimalni defekti i defekti van središnje linije nisu toliko podložni primarnom zatvaranju jer estetski



rezultat može biti znatno lošiji; smjer se i orijentacija linije primarnog zatvaranja svakako moraju prilagoditi anatomiji nosa. (42) Postranični se nosni zidovi mogu primarno zatvoriti ili pustiti da zacijele sekundarno; osobito u pacijenata koji nisu dobri kandidati za kirurško liječenje i kod defekata manjih od 5 mm. (43,44)

U rekonstrukciji se tih dijelova najčešće koriste lokalni transpozicijski režnjevi. (45) Kod cirkularnih lezija promjera manjeg od 1.5 cm najviše se koristi notni režanj („*Note Flap*“). (46) Može se iskoristiti i Z-plastika. Drugi režanj koji se koristi je dorzalni nosni režanj. Koristi se za rekonstrukciju defekata dorzuma nosa i gornjih lateralnih dijelova veličine do 2.5 cm. Koža se uzima s glabele; sekundarni se defekt zatvara V-Y plastikom. Ovaj se pristup ne favorizira jer rezultat ponekad može biti nezadovoljavajuć u smislu razlika u debljini kože i nepravilnosti obrisa nosa. (41)

Od kožnih presadaka najviše se koriste presadci pune debljine. Donorska su mjesta supraklavikularna, nazolabijalna brazda, preaurikularna i postaurikularna koža. Ona se mogu zatvoriti primarno s estetski prihvatljivim rezultatima. Nedostatak su teškoće u podudaranju boja, tekstura i debljine kože; te defekt donorskog mjesta. (44) Lokalni režnjevi se iz tih razloga preferiraju nad kožnim presadcima; ipak, kožni su presadci korisni u pacijenata koji imaju značajne komorbiditete. (41)

#### 8.2.1.2. Vršak nosa

Rekonstrukcija vrška nose može biti poprilično zahtjevna zbog konveksiteta. Plan rekonstrukcije treba biti izrađen u skladu i baziran na preferencijama pacijenta, kao i individualnim čimbenicima svakog pacijenta zasebno. (41) Poželjno je, u slučaju da nedostaje više od 50% konveksne podjedinice (nosna krila i vršak), da se ostatak također kirurški odstrani i da se cijela podjedinica u potpunosti rekonstruira. Isto tako, ako defekt zauzima manje od 50% površine nosnog vrška, a lokaliziran je na jednoj polovici nosa, preporuča se izrezivanje ostatka podjedinice te heminazalna rekonstrukcija. (40,41)

Defekti se na vršku nosa dijele na male (1 cm ili manji), umjerene (veći od 1 cm do 1.5 cm) i velike (veći od 1.5 cm). Za manje se defekte koriste lokalni režnjevi i kožni presadci pune debljine. Kod umjerenih defekata i nepovoljnih karakteristika vezanih uz pacijenta (osoba koja boluje od dijabetesa, osoba koja puši), koriste se lokalni ili

regionalni režnjevi. Kod velikih defekata, koristi već spomenut princip nedostatka većine konveksne podjedinice i koristi se režanj sa čela. (47)

### 8.2.1.3. Nosna krila

Nosna krila, kao i nosni vršak, imaju kompleksnu trodimenzionalnu strukturu, što ih čini složenima za rekonstruirati. (48) Rekonstrukcija nosnih krila nosi brojne funkcionalne i kozmetičke rizike. Distorzija te podjedinice može uništiti funkciju nosne valvule; ako se rub krila ne sanira dobro, može se udubiti ili izbočiti; neadekvatna rekonstrukcija može uništiti simetriju lica. Valja obratiti pažnju i na specifičnu teksturu kože nosnih krila, kao i boju, kako bismo postigli što veću podudarnost. (49) Najbolji se rezultati dobivaju kada se rekonstruira cijela podjedinica.

Režnjevi za hrskavični okvir dobivaju se iz concha cavum i concha cymba; oni su jednostavni za dobiti, imaju optimalnu zakrivljenost, a nakon što se odstrane, ostaje mali defekt. (41)

Optimalni se pristup, uz same karakteristike pacijenta, kreira prema veličini i lokaciji defekta. Po veličini se dijele na male (manje od 1 cm ili manje od trećine nosnih krila); srednje velike i velike (veće od 1.5 cm ili kompleksni defekti). Po lokaciji se dijele na medijalne, središnje alarne i lateralne.

Prvo će biti riječi o rekonstrukciji malih defekata. Ako su smješteni medijalno, najbolje su opcije za rekonstrukciju transpozicijski režanj i V-Y otočni pedikularni režanj (za 0.5 cm i manje). Ako se radi o središnjim alarnim defektima, opcije su spiralni režanj (za 1 cm i manje) i alarni rotacijski režanj (za duboke defekte). Ukoliko su defekti lateralno, koristi se režanj poput slagalice (1.3 cm i manje; ili ako se radi o defektu krila i podležećeg obraza) ili „*Shark island*“ pedikularni režanj (za duboke alarne i alarno-perialarne defekte).

Kod defekata srednje veličine koji su smješteni medijalno, koristimo bilobarni transpozicijski režanj (defekti 1.5 cm ili manji; defekti koji zahvaćaju krila i vršak) ili rotacijski režanj. Ako su smješteni na sredini krila, koristimo pedikularni režanj poput pasjeg uha (za defekte veličine 1-2 cm, te one koji zahvaćaju alarni nabor i postranični nosni zid. Defekte srednje veličine smještene na lateralnom dijelu nosnih krila saniramo melolabijalnim tuneliranim pedikularnim otočnim režnjem (izbor u slučaju

dubokih defekata te defekata koji zahvaćaju krila s podležećim obrazom) ili „*Shark island*“ pedikularnim režnjem.

Za velike ili kompleksne defekte smještene medijalno i po sredini krila koristimo melolabijalni transpozicijski režanj (defekti veličine 2.5 cm ili manji, defekti koji zahvaćaju alarni žlijeb, nosni rub, dorsum ili vršak nosa). Kod lateralnih defekata koristimo nazofacijalni interpolacijski režanj (u slučaju dubokih defekata, onih koji zahvaćaju krila i nosni rub ili cijelo nosno krilo). (49)

#### 8.2.1.4. Mukozom obložen unutrašnji dio nosa

Mukozom obložen unutrašnji dio nosa mora se rekonstruirati odvojeno od ostatka nosa i kutanih defekata. Postoje brojne tehnike za rekonstrukciju tog dijela. (41) Neki od njih su ovješene susjedne kože od ostatka nosa ili od medijalnog obraza; zatim čeoni ili nazolabijalni režanj, presadci kože djelomične ili pune debljine i slično. (50)

#### 8.2.2. Rekonstrukcija lezija na obrazu

Obraz je relativno ravna, široka struktura, osim blage zaobljenosti nazolabijalnih brazdi i blagog glatkog konveksiteta samog obraza. Spada u periferne strukture. Vrijeme, oštećenja nastala izlaganjem suncu i ptoza stvaraju tipične promjene u obrisima obraza koje su povezane sa starenjem. (50,51) Rekonstrukcija se obraza mora dobro isplanirati. Potrebno je uzeti u obzir mnoge faktore: orijentacija opuštenih tenzijskih linija kože („*relaxed skin tension lines*“ - RSTLs), linija maksimalne ekstenzibilnosti („*lines of maximum extensibility*“ - LME), obrisi obraza, subkutana anatomija, dob pacijenta, komorbiditeti, prijašnje opracije ili zračenja, veličina defekta, dubina, lokacija te odnos sa centralnim strukturama lica. (41) Uz sve to, osobita se pažnja treba pridati važnim strukturama koje se nalaze u tom području, kao što su ductus parotideus (Stensen) i nervus facialis. (51)

Mogućnosti rekonstrukcije su brojne. Za lakše snalaženje, podijeljena je optimalna kirurška tehnika prema veličini lezije i anatomskoj lokaciji. Obraz je anatomski podijeljen u četiri dijela: lateralni, medijalni, bukalni i zigomatični. Lezije su podijeljene po veličini na male, srednje i velike.

U slučaju lateralnog dijela obraza, za male lezije možemo upotrijebiti primarno zatvaranje defekta. Kod lezija srednje veličine najčešće se koristi postaurikularni

tranzicijski režanj ili bilobarni režanj. Velike se lezije rekonstruiraju pomoću cervikofacijalnog rotacijskog režnja.

Medijalni dio obraza se, u slučaju manje ili srednje lezije, može primarno zatvoriti, uz upotrebu melolabijalne ili nasofacijalne brazde za kamuflažu ožiljka kad god je to moguće. Za velike se lezije koristi cervikofacijalni rotacijski režanj, a on se može iskoristiti i za poneke lezije srednje veličine.

Male se lezije na bukalnom dijelu obraza, kao i medijalnom, mogu primarno zatvoriti. Lezije se srednje veličine rekonstruiraju pomoću transpozicijskog, bilobarnog ili pedikuliranog režnja, a velike se lezije popravljaju pomoću velikog bilobarnog režnja ili rotacijskog režnja obraza.

Zigomatični je dio obraza specifičan po blizini donje vjeđe i generalno periorbitalne regije, što stvara rizik za retrakciju donje vjeđe. Male se lezije, kao i kod svih ostalih dijelova obraza, zatvaraju primarno. Srednje se lezije rekonstruiraju pomoću transpozicijskih režnjeva, a velike se lezije zatvaraju rotacijskim režnjevima, bilo cervikofacijalnim ili režnjem koji dolazi sa obraza. (41)

### 8.2.3. Rekonstrukcija usne i brade

Gornja i donja usna su važne i jedinstvene anatomske jedinice koje su potrebne za obavljanje jednostavnih i složenih zadataka. Svi ti funkcionalni aspekti, zajedno s estetskim, stavljaju usne u visokoprioritetne strukture za besprijekornu rekonstrukciju. (52) Prema lokaciji i veličini, defekti usana se mogu podijeliti u sljedeće kategorije: defekti koji zahvaćaju samo vermilion, kutani defekti djelomične debljine, defekti pune debljine koji sačinjavaju manje od jedne trećine ukupne duljine usana, defekti koji sačinjavaju između jedne trećine i dvije trećine ukupne duljine usana i potpuni defekti usana.

Defekti koji zahvaćaju isključivo vermilion mogu se rekonstruirati potporom sačinjenom od labijalne mukoze koja se preoblikuje nad muskulaturom orbikularisa. Od režnjeva se mogu koristiti mukozni V-Y potporni režnjevi, „*cross-lip*“ mukozni režanj, klizni potporni režanj vermilionu te jezični režanj. Također, male se lezije mogu izrezati fuziformno i zatvoriti primarno, s tim da je poželjno da incizije idu u radijalnom smjeru.

Kutani defekti se mogu zatvoriti primarno ili pomoću lokalnih režnjeva – tada se koriste okolna koža i subkutano tkivo. Za rekonstrukciju kutanih defekata na donjoj usni koriste se transpozicijski režnjevi s brade ili submandibularne regije. Veći se defekti mogu rekonstruirati pomoću inferiorno baziranog melolabijalnog režnja, a za rekonstrukciju čitave usne može se koristiti bilateralni inferiorno bazirani melolabijalni režanj. Vermilion se tada rekonstruira pomoću potpornog režnja labijalno-bukalne mukoze. Mogu se koristiti i superiorno bazirani melolabijalni režnjevi kako bi se postigla trakcija prema gore i potpora oralne komisure. Za rekonstrukciju kutanih defekata gornje usne također se koriste rotacijski potporni ili transpozicijski režnjevi. Za manje kutane defekte se može koristiti lateralno baziran transpozicijski režanj. Veći se defekti zatvaraju pomoću A-T horizontalnih režnjeva.

Defekti pune debljine koji sačinjavaju manje od jedne trećine ukupne duljine usana zahtijevaju popravljavanje kože, m. orbicularis orisa i mukoze. Svakako treba pripaziti na kontinuitet mišićnog sfinktera. Na gornjoj se usni, ukoliko su defekti manji od jedne trećine ukupne duljine usne, ili na donjoj usni, ukoliko su defekti veliki do polovine ukupne duljine usne, mogu upotrijebiti klinasto oblikovane ili v-oblikovane ekscizije s primarnim zatvaranjem. Sve se incizije trebaju planirati u skladu s opuštenim tenzijskim linijama. Zatvaranje se defekata vrši u tri sloja: mukoza, mišić i koža. Defekti koji se ne mogu zatvoriti ovim načinima, mogu se rekonstruirati pomoći potpornih režnjeva suprotne usne. Potporni su režnjevi najbolji za popravljavanje centralnog defekta gornje ili donje usne.

Defekti koji sačinjavaju između jedne trećine i dvije trećine ukupne duljine usana predstavljaju najveći izazov po pitanju donošenja odluka uslijed rekonstrukcije. Postoje mnogi čimbenici vezani za pacijenta koji se trebaju uzeti u obzir: dob pacijenta, prijašnji tretmani, prisustvo ili odsustvo denticije, veličina defekta mekih tkiva usana i bliskih struktura, potreba za jednokratnim ili dvokratnim kirurškim zahvatom te mlitavost kože. Primarni je cilj rekonstrukcije maksimalni mogući povratak funkcije i oblika. Dvije su glavne tehnike kojima se služimo za rekonstrukciju takvih defekata: transoralni križni režnjevi usne (Abbe i Estlander) te okolousni potporni rotacijski režnjevi (Karapandzic i Gillies). Abbe režanj se koristi za defekte medijalno od komisure, dok Estlander režanj inkorporira komisuru u svoju strukturu. Gillijev režanj je modifikacija „cross-lip“ tehnike koja podupire istostrani ostatak dijela usne s dijelom suprotne istostrane usne.

Karapandzic režanj je potporni rotacijski režanj koji održava i mobilnost i osjet u usni, kao i dobru funkciju i mogućnosti usne, a češće se koristi za defekte donje usne.

Potpuni defekti usana zahtijevaju najsloženije rekonstrukcijske postupke. Većina će tih pacijenata imati oslabljenu funkciju i morbiditet. Koriste se dvije tehnike – rekonstrukcija lokalnim režnjem (Bernard-von Burrow-Webster tehnika) i transfer slobodnog mikrovaskularnog tkiva. Bernard-von Burrow-Webster tehnika je potporni režanj s ekscizijom kutanih trokuta. Gornja se usna rekonstruira ekscizijom četiriju trokuta kože obraza, dok se donja usna rekonstruira ekscizijom triju trokuta. Mikrovaskularna rekonstrukcija omogućava rekonstrukciju u jednoj operaciji te rekonstrukciju velikih područja usne i/ili brade. Ako postoji i defekt kosti, koristi se koštanofasciokutani režanj – najčešće se koristi slobodni režanj radijalne podlaktice. (53)

Kod rekonstrukcije brade puno je važnije sačuvati sam oblik brade od potencijalnih kutanih ožiljaka koji ostaju kao rezultat rekonstrukcije. Defekti centralne brade rekonstruiraju se H-plastikom. Za centralne ili lateralne dijelove koriste se O-T režnjevi. Za rekonstrukciju mekih tkiva koristi se submentalni otočni režanj. (41)

#### 8.2.4. Rekonstrukcija tjemena i čela

Kod rekonstrukcije tjemena i izbora tehnike, važno je uzeti u obzir karakteristike pacijenta i karakteristike defekta. U karakteristike pacijenta spadaju medicinski i funkcionalni status pacijenta (diabetes mellitus, pušenje, korištenje kortikosteroida), pacijentove želje, radijacija, prijašnji kirurški zahvati, status perikranija i kalvarije i status kose. Što se samog defekta tiče, potrebno je izvidjeti tip melanoma te debljinu defekta, veličinu i lokaciju. Glavni su ciljevi rekonstrukcije tjemena dvostruki: funkcionalni (zaštita kalvarije u smislu sprječavanja sušenja i infekcije) i kozmetički.

Prva je opcija za rekonstrukciju cijeljenje per secundam. Ta metoda najbolje djeluje kada postoji perikranijalni sloj, kada je defekt na konkavnoj podlozi i u pacijenata sa svjetlijom kožom. Nedostatci su alopecija, nepravilnosti obrisa tjemena, hipopigmentacija, dulje vrijeme potrebno za cijeljenje i potreba za prisutnim dobro prokrvljenim podležecim tkivom.

Druga je mogućnost primarno zatvaranje defekta. Ono se može koristiti ukoliko je veličina defekta manja od 3 cm i nije na zategnutom dijelu tjemena; za veće se defekte može upotrijebiti na labavijim područjima gdje ima podležeg mišićja.

Kožni su presadci te lokalni i regionalni reznjevi u rekonstrukciji tjemena treća opcija. Najčešće se koriste kožni presadci djelomične debljine; oni najbolje služe za srednje ili veće defekte tjemena. Mnogo se rjeđe koriste presadci pune debljine kože – prednosti takvih presadaka su manja briga za donorsko mjesto (može se zatvoriti primarno), što rezultira bržim vremenom cijeljenja. Kao presadak se mogu koristiti i drugačiji materijali, kao što je umjetni dermalna regeneracijska šablona (Integra), acelularni ljudski dermis (AlloDerm) i konstrukt napravljen od goveđeg kolagena. Od lokalnih se reznjeva koriste „*advancement*“, rotacijski i transpozicijski reznjevi. Od regionalnih se reznjeva koristi rezanj temporoparijetalne fascije, ali za to su indikacije iznimno uske (pacijenti kojima slabo zacjeljuju rane ili koji su nekada bili podvrgnuti zračenju).

Četvrta su opcija tkivni ekspanderi. Kontrolirana je ekspanzija tkiva vrijedna metoda rekonstrukcije srednjih do većih defekata tjemena, osobito kada lokalni reznjevi ne mogu dovoljno pokriti defekt i kad je linija kose izmijenjena. Ekspanderi se mogu ugraditi prije resekcije ili nakon. Drugi se pristup favorizira.

Za velike su defekte vlasišta najpogodniji mikrovaskularni slobodni reznjevi, kao što je rezanj *m. latissimus dorsi*. (54)

Čelo je vrlo slično tjemenu po teksturi kože; koža je na čelu jedino elastičnija, stoga je primjereno upotrebljavati eliptičnu eksciziju i primarno cijeljenje kad god je moguće. Ako je postojeći defekt veći, čelo možemo rekonstruirati pomoću lokalnih reznjeva (jednostruki ili dvostruki klizni rezanj, A-T klizni rezanj). Važno je obratiti pažnju na korištenje horizontalnih bora za incizije. Transplantati se kože ne preporučuju zbog znatno velikih razlika u teksturi kože i nepovoljnog estetskog rezultata. (45)

#### 8.2.5. Rekonstrukcija uha

Kod rekonstrukcije uha razlikujemo primarne i sekundarne ciljeve rekonstrukcije. Tri su primarna cilja: održavanje funkcije kroz otvorenost zvučnog kanala, održanje prednjeg profila te održanje lateralnog profila uha. Sekundarni su ciljevi očuvanje ili ponovno stvaranje kompleksne topografije uha, sakrivanje ožiljaka te održavanje

veličine uha. (55) Za popravak kirurških rana na uhu, potrebno je uzeti u obzir promjer rana, dubinu, dostupnost susjedne kože, uključenost hrskavice, korištenje aparata za sluh, naočala, te očekivanja samog pacijenta. (56) U daljnjem će tekstu biti riječi o rekonstrukcijskim mogućnostima s obzirom na lokaciju – *helix* i resica, *concha* i *antihelix*, stražnja koža uha, te o djelomičnoj, odnosno totalnoj rekonstrukciji uha. (41)

*Helix* je dio uške koji je najviše odgovoran za normalan oblik i poziciju uha. Najlakše ga je deformirati; isto tako, najčešća je lokalizacija za sve kutane karcinome od ostalih anatomskih struktura na uhu. Dijeli se u tri zone: gornji (najviše horizontalno orijentiran), središnji te donji *helix* (donji centimetar *helixa* i ušne resice).

Gornji se *helix* rekonstruira pomoću potpornih i transpozicijskih reznjeva te kožnih presadaka pune debljine. Pedikularni reznjevi u dvije faze mogu se koristiti za velike defekte ove lokacije. Helikalni se potporni reznjevi mogu dobiti od prednjeg dijela spojišta uha. Mogu se koristiti i Burowljevi reznjevi. Transpozicijski se reznjevi koriste za defekte veličine do 1.5 cm. Mogu se dobiti sa stražnje površine uha, postaurikularne brazde ili preaurikularne kože. Reznjevi imaju prednost nad presadcima kad je upitna vaskularizacija podležee kože. Kožni se presadci pune debljine uzimaju ili iz postaurikularne brazde ili preaurikularne kože. Njihova je prednost što ne stvaraju bilo kakve distorzijske tenzije, što se ponekad može dogoditi s reznjevima. Kožni presadci djelomične debljine nisu toliko od koristi u slučaju gornjeg *helixa*.

Srednji je *helix* najsloženiji dio za rekonstrukciju. U slučaju malih defekata, može se koristiti sekundarno cijeljenje. Reznjevi se preferiraju – najviše se koriste pedikulirani ili potporni reznjevi koji se dobiju od retroaurikularne kože ili ušne resice. Kao i u slučaju gornjeg *helixa*, mogu se koristiti i kožni presadci pune debljine ako je podležea vaskularizacija dovoljna. Ako nedostaje i hrskavica, mora se napraviti i šablona hrskavice. Najčešće je donorsko mjesto kontralateralna *concha*.

Donji *helix* i resica su obično nešto lakši pothvat za rekonstrukciju od srednjeg *helixa*. Za manje je defekte također dobra metoda sekundarno cijeljenje, ili čak i primarno zatvaranje (osobito ako je zahvaćena isključivo resica). Srednje veličine defekta se mogu rekonstruirati pomoću potpornih reznjeva. Defekti koji su ograničeni na donji *helix* mogu se zatvoriti pomoću kožnih presadaka pune debljine. (55) Kod većih defekata resice može se koristiti Gavello tehnika. (41)



*Concha* se može rekonstruirati pomoću kožnih presadaka pune debljine (donorsko je mjesto postaurikularni žlijeb ili koža iznad mastoida), transpozicijskih reznjeva te otočnih reznjeva (u literaturi se posebno spominje postaurikularni otočni reznj za rekonstrukciju *conchae*). (41,57) Što se antihelixa tiče, koriste se transpozicijski reznjevi - dobri rezultati proizlaze iz tuneliranih transpozicijskih reznjeva uzetih iz preaurikularne regije. (58) Dobra je metoda i postaurikularni otočni reznj. (59)

Defekti se stražnje kože uha manji od 2 cm mogu rekonstruirati pomoći bilobarnog transpozicijskog reznja. Ako donorska koža nije dovoljna, može se koristiti i O-T reznj. Zbog skrivenosti tog područja, mogu se koristiti i primarno zatvaranje, kožni presadci te sekundarno cijeljenje. (41)

Kod djelomične rekonstrukcije uha, u slučaju defekata znatnije veličine, trebaju se primijeniti principi koji vrijede za mikrotiju. (60) Koristi se autologni hrskavični presadak koji se najčešće dobiva iz sinhondroze šestog ili sedmog rebra, ili, ako je potrebna tanka hrskavica, koristi se kontralateralna *concha*. (41) Totalna rekonstrukcija uha se radi pomoću presadaka hrskavice rebra ili sintetičkim implantatima kao što je porozni polietilen (Medpor®). (61) Mogu se koristiti i temporoparijetalni fascijalni reznj ili radijalni podlaktični slobodni reznj. (41,62)

#### 8.2.6. Rekonstrukcija periokularnog područja

Ciljevi su periokularne rekonstrukcije očuvanje funkcije i kozmetike te anatomske regije. Pri njezinom planiranju uvijek je potrebno uključiti nalaze oftalmološkog pregleda, osobito vidne oštine.

Ukoliko se radi o površinskim defektima koji zahvaćaju prednju lamellu oka (sastoji se od kože i *m. orbicularis oculi*), najviše se koriste lokalni reznjevi. Elipsoidni reznjevi se koriste kod rekonstrukcije lateralnog canthus, obrve, glabelle i gornje vjeđe. Možemo se poslužiti i O-Z plastikom, dupli S, te M-plastikom u slučaju potrebe. Potporni se reznjevi koriste često. Primjeri su unipedikularni, bipedikularni i V-Y otočni pedikularni reznjevi. Od transpozicijskih se reznjeva koriste romboidni, bilobarni i *switch*.

Kod defekata koji zahvaćaju punu debljinu vjeđe, način rekonstrukcije ovisi o postotku ekscidirane vjeđe. (41) Mali defekti koji zahvaćaju do jednu trećinu površine vjeđe (ili nešto više ako je gornja vjeđa zahvaćena) mogu biti zatvoreni primarno, uz eventualnu lateralnu kantotomiju. Veći se defekti mogu rekonstruirati pomoću tehnike sendviča,

gdje se prednji sloj (koža i mišić) i stražnji (tarsus i vezivno tkivo) nadomještaju tako da barem jedan sloj sadržava vaskularnu opskrbu. Kožni i kožno-mišićni reznjevi se mogu kombinirati sa slobodnim tarzalnim i tarzokonjuktivalnim translacijskim reznjevima ili transplantatima oralne mukoze ili tvrdog nepca, dok se konjuktivalni ili tarzokonjuktivalni mogu kombinirati sa slobodnim kožnim presadcima. (63) U defekata veličine 30-50% koristi se Tenzelov polukružni režanj, a u slučaju veličine preko 50% radi se Hughesov režanj.

Kada se defekt ne može rekonstruirati isključivo pomoću reznjeva, mogu se koristiti kožni presadci pune debljine. U slučaju da defekti prijeđu granice estetskih jedinica na licu, mogu se koristiti višestruki presadci koji se strateški namještaju da sakriju ožiljke na povoljnim mjestima. Donorska su mjesta gornja vjeđa, preaurikularna, postaurikularna i supraklavikularna područja. (41)

Rijetko se u sklopu operacije može dogoditi da se ošteti nazolakrimalni kanalić. Češće se radi o zahvaćenosti donjeg kanalića. Dva su dijela zahvata popravljanja kanalića: prvi je postizanje zatvaranja laceracije; drugi je umetanje stenta za adekvatnu drenažu suza. Za intubaciju se koriste monokanalikularni stentovi (Mini-Monoka, Masterka) ili bikanalikularni stentovi (prstenasti, Bika, Crawford). (64)

### 8.3. Postupak s limfnim čvorovima

Generalno, kutani melanomi koji imaju primarnu lokalizaciju na čelu i prednjem dijelu tjemena metastaziraju u parotidne, periparotidne i gornje jugularne limfne čvorove. Oni koji imaju primarnu lokalizaciju na stražnjem dijelu tjemena i okcipitu šire se na postaurikularne, subokcipitalne limfne čvorove i limfne čvorove posteriornog trokuta. Melanomi primarne lokalizacije na licu i vratu obično metastaziraju u facijalne, submentalne, submandibularne i duboke cervikalne limfne čvorove. Američko društvo glave i vrata (*The American Head and Neck Society - AHNS*) klasificira limfne čvorove vrata u 5 razina na svakoj strani, centralni submentalni trokut i centralni dio. (65) Najčešće je korištena klasifikacija koja se prvo počela koristiti u Memorijalnom Sloan-Kettering centru za rak. Razina I uključuje submandibularne i submentalne trokute s odgovarajućim limfnim čvorovima. Razine II, III i IV uključuju lanac uz unutarnju jugularnu venu podijeljenu u jednake trećine, s tim da superiorna trećina odgovara razini II. Razina se V sastoji od limfnih čvorova koji se nalaze u posteriornom trokutu.

Razina VI sadržava limfne čvorove koji se nalaze oko tiroidne žlijezde. Razina VII pak sadržava limfne čvorove u traheoezofagealnoj udubini i gornjem medijastinumu. (66)

### 8.3.1. Biopsija sentinel limfnog čvora

Biopsija sentinel limfnog čvora je metoda koja se koristi za identifikaciju limfnog čvora u koji se neposredno drenira limfa iz primarnog tumora. (65) Sam se postupak izvodi u općoj ili regionalnoj anesteziji. Jednokratno se injicira plava boja, „*vital blue dye*“ oko primarnog tumora ili rane ekscizijske biopsije. Mjesto se injicijacije nježno masira nekoliko minuta prije incidiranja regionalnog limfnog sustava. Incizija nam omogućava vizualnu identifikaciju obojanog limfnog čvora. Ako se sentinel limfni čvor ne identificira unutar prvih dvadeset minuta, daje se druga injekcija plave boje. Svi obojani limfni čvorovi se izrezuju i odlaze na patohistološku i imunohistokemijsku obradu. (67) Ova metoda ima osjetljivost 73%; ako se kombinira s limfoscintigrafijom ili gama probom, osjetljivost se penje na 98%.

Može se koristiti i limfoscintigrafija – provodi se intradermalnim injiciranjem tehnecija  $^{99m}\text{Tc}$  u pet ili šest mjesta oko primarnog melanoma ili rane ekscizijske biopsije. Anterionoposteriorni i lateralni radiografski prikazi se rade nakon injiciranja: 1 minutu, 10 minuta i 2 sata. Sentinel limfni čvorovi se definiraju kao oni koji dobivaju aferentnu limfnu drenažu od samog mjesta tumora. Koža koja se nalazi iznad zahvaćenih limfnih čvorova se označava kako bi se izvadili operativno.

Lokalizacija sentinel limfnog čvora može se napraviti i pomoću gama probe, metode sličnoj limfoscintigrafiji. Injicira se  $^{99m}\text{Tc}$  sumporni koloid, a zatim se radi incizija iznad regionalnih limfnih čvorova. Gama proba je instrument koji se drži u ruci. Njime se služimo da bismo skenirali područje i detektirali sentinel limfni čvor. Sumnjivi se limfni čvor izrezuje i skenira probom kako bismo detektirali eventualnu radioaktivnost. Nakon odstranjivanja odgovarajućeg (sentinel) limfnog čvora, gama bi se aktivnost u regionalnom području limfnih čvorova trebala smanjiti za 10 do 20 puta. Ova se metoda može koristiti zajedno s limfoscintigrafijom. U tom je slučaju osjetljivost metode 94%. (68)

Indikacije za podvrgavanje zahvatu identifikacije i biopsije sentinel limfnog čvora su, prema NCCN smjernicama iz 2021. godine, primarni melanomi stadija T2a do T4b. Ako se radi o stadiju T1a, NCCN ne preporučuje zahvat, dok za stadij T1b (0.8-1.0

mm) preporučuju odluku baziranu na ostalim čimbenicima. (34) Biopsija sentinel limfnog čvora melanoma glave i vrata povezana je s povećanom incidencijom lažno negativnih rezultata u usporedbi s lezijama koje se ne nalaze na glavi i vratu. Pozitivni status sentinel limfnog čvora je visoko prediktivan za rekurenciju novotvorine. (69)

### 8.3.2. Disekcija vrata

Američka akademija otorinolaringologije – kirurgija glave i vrata (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery) i AHNS podijelili su disekcije vrata u sljedeće kategorije: radikalna disekcija vrata (radical neck dissection, RND), modificirana radikalna disekcija vrata (modified radical neck dissection, MRND), selektivna disekcija vrata (selective neck dissection, SND) i proširena radikalna disekcija (extended neck dissection). (65) Limfni su čvorovi podijeljeni u sedam različitih područja ovisno o lokalizaciji. (45)

Radikalna disekcija vrata je zahvat kojim možemo u potpunosti odstraniti sve strukture lateralnog dijela vrata, uključujući limfatičko tkivo u kojem možemo naći metastaze melanoma. Sva tkiva koja se odstranjuju nalaze se između površinskog i dubokog lista duboke vratne fascije; ispod donje čeljusti, a iznad gornjeg ruba ključne kosti; straga od prednjeg ruba m. trapezius a naprijed do prelaringealne muskulature. Također su odstranjeni i n. accesorius, v. jugularis interna i m. sternocleidomastoideus. (70) Ona je zlatni standard ukoliko postoji metastatski melanom vrata. Nažalost, morbiditet je nakon takve disekcije značajan. (5)

Modificirana radikalna disekcija obuhvaća iste limfne čvorove kao i radikalna disekcija vrata. Razlika je u tome što se čuva jedna nelimfatička struktura koja nije pošteđena u običnoj radikalnoj disekciji vrata (n. accesorius, v. jugularis interna ili m. sternocleidomastoideus). (70) Ova se metoda pokazala visoko efektivnom u kontroliranju metastatskog melanoma u odabranih pacijenata. (71)

Selektivna je disekcija zahvat u kojem čuvamo jednu ili nekoliko skupina limfnih čvorova koje se odstranjuju u radikalnoj disekciji vrata, kao i sve nelimfatičke strukture. Postoji niz različitih vrsta selektivnih disekcija: supraomohoidna, lateralna, posterolateralna i anteriorna. (70)

Proširena radikalna disekcija vrata uključuje i određene limfne čvorove ili nelimfatičke strukture koji se ne odstranjuju u sklopu radikalne disekcije vrata. (65)

Svaka se disekcija klinički negativnog vrata zove elektivnom disekcijom, dok se kod klinički pozitivnog vrata ona naziva kurativnom. (45) S obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova melanomom, planira se opseg samog zahvata.

### 8.3.3. Elektivna disekcija limfnih čvorova

Oko učinkovitosti elektivne disekcije limfnih čvorova i dalje postoje polemike. U nekim je istraživanjima nađeno značajno preživljenje, dok se, s druge strane, postavlja pitanje opravdanosti izvođenja takvog zahvata s obzirom na nalaženje dokaza subkliničke bolesti u 5% slučajeva. (72) Neki smatraju da bi odstranjivanje mikroskopske bolesti prije njezina klinička pojavljivanja u podgrupi pacijenata koji imaju intermedijarnu debljinu melanoma moglo imati pozitivnog utjecaja na preživljenje i stoga imati terapijski učinak. Drugi bi pak preporučili elektivnu disekciju limfnih čvorova kao procedura određivanja stadija melanoma u pacijenata za koje se predviđa da imaju povećan rizik za metastatsku bolest. (73) Sve u svemu, istraživanja pokazuju da generalno nema nekog velikog benefita od samog zahvata. (5)

U Bolnici kraljice Elizabete u Birminghamu, Dale i suradnici napravili su istraživanje o opravdanosti elektivne selektivne disekcije vrata. Istraživanje su započeli poveznicom između anatomske lokalizacije primarnog melanoma i regija limfnih čvorova vrata u koje oni metastaziraju. Kad su primarne tumore analizirali zasebno, našli su da deset od dvanaest primarnih tumora nije metastaziralo u barem jednu limfnu regiju u vratu, što bi značilo da se mogu podvrgnuti selektivnoj disekciji vrata, ali veličina je uzorka premala za donošenje konačnih zaključaka. Primarna lokalizacija melanoma podijeljena je u tri velika područja: prednje (brada, obraz, nos, periorbitalno, čelo, prednji dio tjemena i temporalni dio tjemena), lateralni (uška i postaurikularno) te posteriorno (okcipitalni dio tjemena i parijetalni dio tjemena). Melanomi čija je primarna lokalizacija prednje područje najviše su metastazirali u razinu II i u parotidu; iz lateralne su lokalizacije metastazirali u razinu II i razinu IV, a iz posteriorne u razinu V. Iz posteriorne skupine nije bilo metastaziranja u razinu I. U anteriornoj je skupini najmanji postotak metastaziranja u skupine IV i V. Kod lateralne skupine nije nađen značajan uzorak metastaziranja, tako da se za ta područja selektivna disekcija vrata ne preporuča. (74) U istraživanju koje je proveo Shah i suradnici, pokazalo se da melanomi čije je primarno sijelo lice najčešće metastaziraju u limfne regije I i II; ako je primarno sijelo prednji dio tjemena, tada najviše metastazira u regiju II; kod prednjeg dijela vrata u regije II i III; stražnji pak dio tjemena metastazira u područja II i IV; iz uha

u regiju III, a stražnjeg dijela vrata nema značajniju distribuciju. (75) Poznato je da se uz zračenje i selektivnu disekciju vrata može smanjiti vjerojatnost ponovnog pojavljivanja melanoma. (71)

#### 8.3.4. Postupak s parotidnom žlijezdom

Pacijenti s primarnim melanomom uha, lica i prednjeg dijela tjemena imaju veći rizik za uključivanje parotide. Pacijenti s primarnim tumorom na stražnjem dijelu tjemena, stražnjem dijelu vrata te prednjem dijelu vrata imaju manju incidenciju parotidnih metastaza. (75) Najnovija istraživanja ne podupiru elektivnu parotidektomiju. (76) Što se terapijske parotidektomije tiče, ona se radi u slučaju klinički manifestne bolesti u samoj parotidi; zatim, može biti indicirana u slučaju palpabilne bolesti na vratu, a primarni je melanom u anatomsom području u kojem je moguća drenaža u parotidu. (5)

#### 8.4. Ostali terapijski modaliteti kutanog melanoma glave i vrata

Liječenje je melanoma glave i vrata primarno kirurško. Postoje brojni drugi modaliteti liječenja koji se moraju prilagoditi samom pacijentu. Odluke se o daljnjoj terapiji donose u multidisciplinarnom timu. Dodatne su vrste terapije imunoterapija, kemoterapija, biokemoterapija, ciljana genska terapija i zračenje. (45)

##### 8.4.1. Imunoterapija

Stanice melanoma promoviraju razvoj tumora i metastaziranje oslabljivanjem imunomodulatornih signalnih receptora na imunosnim stanicama i antigen prezentirajućim stanicama, kao i iskorištavanjem već postojećih imunoloških funkcija na različite načine. To su blokiranje, mijenjanje ekspresije i/ili izmjena površinske ekspresije staničnog prepoznavanja i/ili stranih antigen prezentirajućih receptora; preveniranje aktivacije imunosnog sustava; reprogramiranje imunosnih stanica na produkciju molekula koje potiču preživljenje tumora i agresivnost; pojačanje aktivnosti regulatornih T stanica ( $T_{reg}$ ) i drugih imunosnih stanica koje prigušuju imunosni odgovor i/ili induciraju apoptozu efektorskih T stanica ( $T_{effector}$ ).

U svrhu imunomodulacije, koriste se citokini u koje ubrajamo Interferon Alfa-2b (IFN- $\alpha$ 2b) i Interleukin-2 (IL-2). Koriste se i inhibitori imunosne točke provjere – to su

citotoksični T-limfocit-asocirani antigen 4 (CTLA-4) blokirajuće protutijelo Ipilimumab i Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) blokirajuća antitijela nivolumab i pembrolizumab. Mnogi su drugi lijekovi trenutno u kliničkim studijama.

Postoje i imunomodulatori koji se koriste intralezijski u svrhu izazivanja imunskog odgovora protiv ciljane lezije, a istovremenog izbjegavanja sistemskih nuspojava. Lijek koji se koristi zove se Talimogene Laherparepvec (TVEC) - genetički modificiran HSV-1 koji sadrži u svom genomu sekvencije koje kodiraju potporne molekule za aktivaciju imunskih stanica. Prije se koristio i intralezijski BCG, što je bilo iznimno uspješno po pitanju same regresije tumora, međutim, velika je stopa nuspojava zakočila njegovu širu upotrebu. (77)

#### 8.4.2. Kemoterapija i biokemoterapija

Sistemska citotoksična kemoterapija primjenjuje se u pacijenata koji imaju diseminirane metastaze. Koristi se monokemoterapija i polikemoterapija.

U monokemoterapiji koristimo dakarbazin (DTIC). To je neklasično alkilirajuće sredstvo koje se aktivira u jetri pomoći mehanizma oksidacije u aktivni metabolit metil-triazenoimidazol karboksiamid (MTIC). Druga je opcija Temozolomid – to je imidazotetrazinski prolijek koji se u fiziološkom pH spontano konvertira u MTIC bez potrebe za metabolizmom u jetri. Za razliku od DTIC-a, on uspješno prolazi krvno-moždanu barijeru gdje se konvertira u MTIC i započinje s alkilirajućom aktivnošću. Druga skupina lijekova u monoterapiji melanoma je nitrozureja (karmustin, lomustin, fotemustin). Treća su pak skupina taksani – paklitaksel i docetaksel; četvrta su skupina vinka alkaloidi vinkristin, vinblastin i vindezin. U petu skupinu spada alkilirajuće sredstvo cisplatina.

Što se polikemoterapije tiče, većina se režima temelji na upotrebi dakarbazina, na što se dodaju drugi lijekovi. Inicijalni rezultati obično budu obećavajući, međutim u daljnjim fazama kliničkih istraživanja obično se ne uoči značajnija prednost u odnosu na sam dakarbazin. Najpoznatiji je Darthmouth režim – dakarbazin, cisplatina, karmustin i tamoksifen. Traže se drugačije, uspješnije kombinacije lijekova. Trenutno najviše obećava kombinacija cisplatine, vinblastina, dakarbazina, interferona alfa i interleukina 2. (78)

Biokemoterapija je naziv za kombiniranu upotrebu citotoksičnih lijekova i jednog ili više modulatora biološkog odgovora kao što je IL-2 ili IFN- $\alpha$ . (5)

#### 8.4.3. Genska terapija

Genska je terapija proces koji ispravlja genetičke defekte uz pomoć zdravih kopija gena. Razvijeno je nekoliko različitih vehikula. Oni su modificirani kako bi dostavili gensku terapiju – DNA vektori, virusi, micele, mikromjerhurići, razne stanice koje su modificirane za nošenje lijeka.

Nekoliko se različitih terapijskih pristupa koristi u pokušajima liječenja melanoma genskom terapijom: tumor supresorski geni divljeg tipa, ekspimiranje samoubilačkih gena koji mogu inducirati apoptozu ili senzitivirati tumore na druge lijekove ili zračenje, utišavanje ekspresije onkogeni, ciljanje stromalnih stanica ili uvođenje modulatora imunskog odgovora za stimulaciju prepoznavanja tumora i uništenje od strane imunskih stanica. Drugi pak pristupi uključuju uvođenje T stanica i dendritičkih stanica modificiranih da selektivno ciljaju melanomske stanice, time povećavajući pacijentov imunski odgovor protiv melanoma. (79)

#### 8.4.4. Zračenje

Uloga radioterapije u melanomu glave i vrata je uglavnom u sklopu adjuvantne terapije kod uznapredovalih nodalnih ili primarnih bolesti nakon široke ekscizije i disekcije limfnih čvorova; ili pak palijativna uloga kod udaljenih metastaza. Lokalna kontrola bolesti se može postići poslijeoperacijskom radioterapijom. (41)



## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Andru Košecu na pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima Gordani i Ivici koji su mi bili najveća potpora u najljepšim i najtežim periodima tijekom studija, kao i bratu Marku, šogorici Antoniji i nećacima Janu i Anji. Hvala i ostalim članovima obitelji, osobito teti Martini i tetku Darku, koji su me pratili i držali u molitvama.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima koji su bili tu za mene i bez kojih ne bih nikada došla do kraja: Marini, Mateji, Katharini, Veroniki, Viki, Eleni, Jani i Katarini.

Zahvaljujem prijateljicama Idi i Leni na uljepšavanju i olakšavanju učenja i polaganja ispita, kao i Ani što je provela sa mnom neograničen broj sati kao potpora. Veliko hvala i dragim prijateljima Mihovilu, Ivanu, Nikolini i cijeloj B2 grupi koji su me divno prihvatili i uljepšali mi čitav studij.

Zahvaljujem i Jakovu koji mi je veliki oslonac i koji me uvijek poticao u pisanju diplomskog rada.

## 10. LITERATURA

1. Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg.* kolovoz 2016.;138(2):330e–40e.
2. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* travanj 2012.;22(2):114–22.
3. Testori AAE, Blankenstein SA, van Akkooi ACJ. Primary Melanoma: from History to Actual Debates. *Curr Oncol Rep.* prosinac 2019.;21(12):112.
4. Raigani S, Cohen S, Boland GM. The Role of Surgery for Melanoma in an Era of Effective Systemic Therapy. *Curr Oncol Rep.* ožujak 2017.;19(3):17.
5. Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR. Textbook of melanoma: pathology, diagnosis and management [Internet]. 2003 [citirano 07. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.taylorfrancis.com/books/e/9780367804473>
6. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020.;100(11):adv00136.
7. Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z, Čeović R, Dobrić I, Husar K, Jurakić Tončić R, i ostali. *Dermatovenerologija. Medicinska naklada;* 2014. 826 str.
8. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, i ostali. Incidencija raka u Hrvatskoj. (43):37.
9. Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2018. 2020.;
10. Olla D, Tufaro AP, Neumeister MW. Extirpative Considerations of Melanoma of the Head and Neck. *Clin Plast Surg.* listopad 2021.;48(4):659–68.
11. Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage FX, Bernard P, Grange F. Sex-Related Location of Head and Neck Melanoma Strongly Argues for a Major Role of Sun Exposure in Cars and Photoprotection by Hair. *J Invest Dermatol.* svibanj 2013.;133(5):1205–11.
12. Višnjić A, Kovačević P, Veličkov A, Stojanović M, Mladenović S. Head and neck cutaneous melanoma: 5-year survival analysis in a Serbian university center. *World J Surg Oncol.* prosinac 2020.;18(1):312.
13. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival Differences Between Patients With Scalp or Neck Melanoma and Those With Melanoma of Other Sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *ARCH DERMATOL.* 2008.;144(4):7.
14. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* siječanj 2007.;60(1):32–40.
15. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed

Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. Arch Pathol Lab Med. 01. travanj 2020.;144(4):500–22.

16. Bastian BC. The Molecular Pathology of Melanoma: An Integrated Taxonomy of Melanocytic Neoplasia. Annu Rev Pathol Mech Dis. 24. siječanj 2014.;9(1):239–71.

17. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. Hum Pathol. svibanj 1986.;17(5):443–50.

18. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic Nevi, Solar Keratoses, and Divergent Pathways to Cutaneous Melanoma. JNCI J Natl Cancer Inst. 04. lipanj 2003.;95(11):806–12.

19. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, i ostali, urednici. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citirano 12. srpanj 2022.]. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3>

20. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. U: Kaufman HL, Mehnert JM, urednici. Melanoma [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citirano 14. lipanj 2022.]. str. 107–29. (Cancer Treatment and Research; sv. 167). Dostupno na: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5_4)

21. Schmalbach CE. The Management of Head and Neck Melanoma. Curr Probl Surg. studeni 2006.;43(11):781–835.

22. Šitum M, Buljan M, Kolić M, Vučić M. Melanoma – Clinical, Dermatoscopic, and Histopathological Morphological Characteristics. Dermatovenerol Croat. :12.

23. Olla D, Neumeister MW. Mucosal Melanoma. Clin Plast Surg. listopad 2021.;48(4):707–11.

24. Ascierto PA, Accorona R, Botti G, Farina D, Fossati P, Gatta G, i ostali. Mucosal melanoma of the head and neck. Crit Rev Oncol Hematol. travanj 2017.;112:136–52.

25. Caccavale S, Calabrese G, Mattiello E, Broganelli P, Ramondetta A, Pieretti G, i ostali. Cutaneous Melanoma Arising in Congenital Melanocytic Nevus: A Retrospective Observational Study. Dermatology. 2021.;237(3):473–8.

26. Borgenvik TL, Karlsvik TM, Ray S, Fawzy M, James N. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: a comprehensive review of the literature: Blue nevus-like/blue nevus-associated melanoma. ANZ J Surg. svibanj 2017.;87(5):345–9.

27. Zembowicz A, Phadke PA. Blue Nevi and Variants: An Update. Arch Pathol Lab Med. 01. ožujak 2011.;135(3):327–36.

28. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. Cancer Treat Rev. kolovoz 2012.;38(5):549–53.

29. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, i ostali. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between: Uveal Melanoma Review. *Cancer*. 01. kolovoz 2016.;122(15):2299–312.
30. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malveyh J, i ostali. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *Eur J Dermatol*. prosinac 2021.;31(6):771–8.
31. Košec A, Rašić I, Pegan A, Solter D, Ćurković M, Bedeković V. Sex- and Site-Related Significance in Cutaneous Head and Neck Melanoma. *Ear Nose Throat J*. lipanj 2021.;100(5):343–9.
32. Cook B. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies An evidence-based update. *Ophthalmology*. studeni 2001.;108(11):2088–98.
33. Montgomery PQ, Evans PHR, Gullane PJ. Principles and practice of head and neck surgery and oncology. London: Informa Healthcare; 2009.
34. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, i ostali. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. travanj 2021.;19(4):364–76.
35. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, i ostali. Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma: Accuracy and Morbidity in MSLT-I, an International Multicenter Trial. *Ann Surg*. rujan 2005.;242(3):302–13.
36. Sobanko JF, Sarwer DB, Zvargulis Z, Miller CJ. Importance of Physical Appearance in Patients With Skin Cancer. *Dermatol Surg*. veljača 2015.;41(2):183–8.
37. Namin AW, Welby L, Baker AT, Dooley LM. Positive Margins in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck: Implications for Timing of Reconstruction. *Otolaryngol Neck Surg*. svibanj 2021.;164(5):1052–7.
38. Pegan A, Rašić I, Bedeković V, Ivkić M. Cheek reconstruction following facial malignant melanoma surgery with the platysma myocutaneous flap. *Int J Oral Maxillofac Surg*. listopad 2015.;44(10):1236–9.
39. Dey JK, Ishii M, Boahene KDO, Byrne P, Ishii LE. Impact of facial defect reconstruction on attractiveness and negative facial perception: Impact of Facial Defect Reconstruction. *The Laryngoscope*. lipanj 2015.;125(6):1316–21.
40. Burget GC, Menick FJ. The Subunit Principle in Nasal Reconstruction: *Plast Reconstr Surg*. kolovoz 1985.;76(2):239–47.
41. MOYER. Skin cancer surgery, an issue of facial plastic surgery clinics of north america. Place of publication not identified: ELSEVIER; 2019.
42. Vinciullo C. Reconstructing the nasal dorsum. *Br J Dermatol*. rujan 2014.;171:7–16.

43. Salmon PJM. Repair of the nasal sidewall. *Br J Dermatol.* rujan 2014.;171 Suppl 2:17–22.
44. Chu MW, Dobratz EJ. Reconstruction of the dorsal and sidewall defects. *Facial Plast Surg Clin N Am.* veljača 2011.;19(1):13–24.
45. Lukšić I, Aljinović Ratković N, Brajdić D, Dediol E, Lukšić I, Macan, i ostali. Maksilofacijalna kirurgija. Naklada Ljevak d.o.o.; 2019. 304 str.
46. Walike JW, Larrabee WF. The „note flap“. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. srpanj 1985.;111(7):430–3.
47. Faris C, Vuyk HD. Reconstruction of Nasal Tip and Columella. *Facial Plast Surg Clin N Am.* veljača 2011.;19(1):25–62.
48. Park YJ, Kwon GH, Kim JO, Ryu WS, Lee KS. Reconstruction of nasal ala and tip following skin cancer resection. :6.
49. Ortins-Pina A, Teixeira A, Sanches M, Gouveia A, Filipe P, Silva J. Nasal ala reconstruction: Surgical conundrum. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2017.;10(1):55.
50. Menick FJ. Nasal Reconstruction: *Plast Reconstr Surg.* travanj 2010.;125(4):138e–50e.
51. Jowett N, Mlynarek AM. Reconstruction of cheek defects: a review of current techniques: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* kolovoz 2010.;18(4):244–54.
52. Nabili V, Knott P. Advanced Lip Reconstruction: Functional and Aesthetic Considerations. *Facial Plast Surg.* veljača 2008.;24(1):092–104.
53. Coppit GL, Lin DT, Burkey BB. Current concepts in lip reconstruction: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* kolovoz 2004.;12(4):281–7.
54. Desai SC, Sand JP, Sharon JD, Branham G, Nussenbaum B. Scalp Reconstruction: An Algorithmic Approach and Systematic Review. *JAMA Facial Plast Surg.* siječanj 2015.;17(1):56–66.
55. Brodland DG. Auricular reconstruction. *Dermatol Clin.* siječanj 2005.;23(1):23–41.
56. Bittner GC, Kubo EM, Fantini B de C, Cerci FB. Auricular reconstruction after Mohs micrographic surgery: analysis of 101 cases. *An Bras Dermatol.* srpanj 2021.;96(4):408–15.
57. Chen C, Chen Z ji. Reconstruction of the Concha of the Ear Using a Postauricular Island Flap: *Plast Reconstr Surg.* rujan 1990.;86(3):569–72.
58. Hübers C, Benecke J, Felcht M. Repair of large defects of the antihelix and triangular fossa. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* kolovoz 2021.;19(8):1233–4.
59. Papadopoulos ON, Karypidis DK, Chrisostomidis CI, Konofaos PP, Frangoulis MB. One-stage reconstruction of the antihelix and concha using postauricular island flap. *Clin Exp Dermatol.* rujan 2008.;33(5):647–50.

60. Pickrell B, Hughes C, Maricevich R. Partial Ear Defects. *Semin Plast Surg. kolovoz 2017.*;31(03):134–40.
61. Armin B, Ruder R, Azizadeh B. Partial Auricular Reconstruction. *Semin Plast Surg. studeni 2011.*;25(04):249–56.
62. Villamil V, Serrano MB, Martínez MR, Bardaji CM, Ferrandis FJP. Temporoparietal fascia flap for auricular reconstruction. *Cir PEDIÁTRICA. 2021.*;34(1):5.
63. Hintschich C. Periocular Plastic Surgery. *Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 05. ožujak 2010. [citirano 11. srpanj 2022.]; Dostupno na: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0141>*
64. Ali MJ, Paulsen F. Human Lacrimal Drainage System Reconstruction, Recanalization, and Regeneration. *Curr Eye Res. 03. ožujak 2020.*;45(3):241–52.
65. Cheriyan J, Wernberg J, Urquhart A. Head and Neck Melanoma. *Surg Clin North Am. listopad 2014.*;94(5):1091–113.
66. Ferlito A, Robbins KT, Medina JE, Shaha AR, Som PM, Rinaldo A. Is it time to eliminate confusion regarding cervical lymph node levels according to the scheme originated at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center? *Acta Otolaryngol (Stockh). prosinac 2002.*;122(8):805–7.
67. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, i ostali. Validation of the Accuracy of Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Early-Stage Melanoma. *Ann Surg. 1999.*;230(4):13.
68. Davison SP, Clifton MS, Kauffman L, Minasian L. Sentinel Node Biopsy for the Detection of Head and Neck Melanoma: A Review: *Ann Plast Surg. kolovoz 2001.*;47(2):206–11.
69. de Rosa N, Lyman GH, Silbermins D, Valsecchi ME, Pruitt SK, Tyler DM, i ostali. Sentinel Node Biopsy for Head and Neck Melanoma. *Head Neck Surg. :8.*
70. Bumber Z, Vladimir Katic MNI, Boris Pegan VP, Nikola Sprem I. suradnici. *Otorinolaringologija. Zagreb: publisher not identified; 2004.*
71. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI. Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head Neck. lipanj 1995.*;17(3):232–41.
72. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Papadopoulos T, Malka V. Evaluation of 107 therapeutic and elective parotidectomies for cutaneous melanoma. *Am J Surg. studeni 1994.*;168(5):400–3.
73. Fisher SR. Elective, Therapeutic, and Delayed Lymph Node Dissection for Malignant Melanoma of the Head and Neck: Analysis of 1444 Patients From 1970 to 1998: *The Laryngoscope. siječanj 2002.*;112(1):99–110.
74. Dale JJ, Rayatt S, White N, Evriviades D, Baden J. Anatomical location of the primary tumour and its relationship to regional lymph node metastasis in cutaneous

head and neck melanoma: Is selective neck dissection appropriate? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* travanj 2020.;73(4):783–808.

75. Shah JP, Kraus DH, Dubner S, Sarkar S. Patterns of regional lymph node metastases from cutaneous melanomas of the head and neck. *Am J Surg.* listopad 1991.;162(4):320–3.

76. Berger DMS, Verver D, van der Noort V, Grünhagen DJ, Verhoef C, Al-Mamgani A, i ostali. Therapeutic neck dissection in head and neck melanoma patients: Comparing extent of surgery and clinical outcome in two cohorts. *Eur J Surg Oncol.* rujan 2021.;47(9):2454–9.

77. Onitilo AA, Wittig JA. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin North Am.* veljača 2020.;100(1):161–73.

78. Becker JC, Kämpgen E, Bröcker EB. Classical chemotherapy for metastatic melanoma: Clinical dermatology • Review article. *Clin Exp Dermatol.* studeni 2000.;25(6):503–8.

79. Menezes ME, Talukdar S, Wechman SL, Das SK, Emdad L, Sarkar D, i ostali. Prospects of Gene Therapy to Treat Melanoma. U: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Elsevier; 2018 [citirano 12. srpanj 2022.]. str. 213–37. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X18300162>

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21. travnja 1995. u Zagrebu u Republici Hrvatskoj. U osnovnu sam školu krenula 2002. godine. U srednju sam školu išla u Gimnaziju Lucijana Vranjanina od 2010. do 2014. godine. Medicinski sam fakultet u Zagrebu upisala 2014. godine. Kroz školovanje sam učila engleski i njemački. Za vrijeme studija sudjelovala sam u projektu Pogled u sebe. Položila sam ILS tečaj, išla na internu izobrazbu u Zavod za hitnu medicinu Sisačko-moslavačke županije te volontirala u Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije. U slobodno se vrijeme bavim kreativnim radom, fotografijom i putujem.