

# Učestalost i karakteristike nemelanomskih kožnih karcinoma maksilofacijalne regije

---

**Gudelj, Sara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:458869>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sara Gudelj

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE NEMELANOMSKIH KOŽNIH KARCINOMA

MAKSILOFACIJALNE REGIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sara Gudelj

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE NEMELANOMSKIH KOŽNIH KARCINOMA

MAKSILOFACIJALNE REGIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Margita Belušić- Gobić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 28.06.2022. u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_Klinici za Maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Rijeka \_\_\_\_\_, pred

povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_prof.dr.sc. Robert Cerović\_\_\_\_\_

2. \_\_prof.dr.sc. Larisa Prpić-Massari\_\_\_\_\_

3. \_\_doc.dr.sc. Andrea Dekanić\_\_\_\_\_

Rad sadrži 54 stranice, 15 slika, 9 tablica, 50 literaturnih navoda.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Margiti Belušić-Gobić, dr. med., na stručnom vodstvu, podršci i entuzijazmu te na konstruktivnim savjetima koji su mi pomogli u pisanju ovog rada.

Hvala i osoblju Klinike za Maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Rijeka na susretljivosti i pomoći pri prikupljanju potrebne dokumentacije.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene i podržavala me tijekom studija.

Hvala Roku i svim prijateljima što su mi uljepšali studentske dane i stvorili brojne uspomene.

## SADRŽAJ RADA

1. Uvod.....	1
2. Koža.....	1
2.1. Anatomija, razvoj i funkcija kože.....	1
2.2. Histološka građa kože.....	2
3. Rizični čimbenici i onkogenza nemelanomskih kožnih tumora.....	4
4. Podjela malignih nemelanomskih kožnih tumora.....	6
4.1. Bazocelularni karcinom.....	7
4.1.1. Definicija.....	7
4.1.2. Epidemiologija.....	7
4.1.3. Patogeneza.....	8
4.1.4. Klinička slika.....	9
4.1.5. Dijagnoza.....	10
4.1.6. Liječenje.....	12
4.1.7. Prognoza.....	13
4.2. Planocelularni / pločasti karcinom.....	14
4.2.1. Definicija.....	14
4.2.2. Epidemiologija.....	14
4.2.3. Patogeneza.....	15
4.2.4. Klinička slika.....	16
4.2.5. Dijagnoza.....	18

4.2.6. Liječenje.....	19
4.2.7. Prognoza.....	20
4.3. Ostali nemelanomski malignomi kože .....	21
5. Klinički značaj maksilofacijalne regije.....	22
6. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	24
7. MATERIJALI I POSTUPCI.....	25
8. REZULTATI.....	27
9. RASPRAVA.....	37
10. ZAKLJUČCI.....	41
11. SAŽETAK.....	42
12. SUMMARY.....	44
13. LITERATURA.....	46
14. ŽIVOTOPIS.....	53

## **POPIS KRATICA**

- BCC bazocelularni karcinom (engl. basal cell carcinoma)
- HPV humani papiloma virus
- MMS Mohsova mikrografska kirurgija (engl. Mohs' micrographic surgery)
- NCCN Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (engl. National Comprehensive Cancer Network)
- NMSC nemelanomski zloćudni tumori kože ( engl. nonmelanoma skin cancer)
- PTCH gen koji kodira receptor Hh signalnog puta ( engl. Patched)
- PUVA fotokemoterapija (engl. psoralen and ultraviolet A)
- RCM refleksijska konfokalna mikroskopija (engl. reflectance confocal microscopy)
- SCC planocelularni karcinom (engl. squamous cell carcinoma)
- UV ultraljubičasto zračenje (engl. ultraviolet)





## **1. Uvod**

Nemelanomski kožni karcinomi (NMSC od engl., Nonmelanoma Skin Cancer) kao jedni od najčešćih kožnih patologija, pogotovo starijih pacijenata, predstavljaju značajno javnozdravstveno opterećenje (1). Naziv uključuje karcinome bazalnih stanica (BCC od engl. Basocellular carcinoma), karcinome pločastih stanica (SCC od engl. Spinocellular carcinoma) te ostale mezenhimalne karcinome (2). Kako incidencija navedenih dijagnoza raste od sjevera prema jugu, Republika Hrvatska kao mediteranska zemlja također bilježi porast broja slučajeva (3). Otprilike 90% karcinoma je povezano s izlaganjem UV zračenju te stoga maksilofacijalna regija kao izrazito fotoeksponirano područje predstavlja poseban problem (4). S obzirom na to da je cilj terapije potpuno odstranjenje lezije, ova regija, koja ima psihosocijalnu ulogu u životu svakog pojedinca, predstavljaju izazov za liječnike u izboru optimalne metode liječenja (1). U tu svrhu je potrebno registriranje slučajeva i praćenje epidemioloških trendova u svijetu i na našem području, kako bi se planiranom prevencijom spriječilo nastajanje, a optimalnim liječenjem postigla adekvatna kvaliteta života.

## **2. Koža**

### **2.1. Anatomija, razvoj i funkcija kože**

Koža (lat. cutis, dermis) je kompleksan organ s različitim funkcijama u tijelu. Ona je najveći organ našeg organizma koji zauzima oko 16-18% ukupne težine tijela, a površine je 1,1 – 1,8 m<sup>2</sup> (5). Tijekom embrionalnog razvoja nastaje iz dvaju zametnih listića. Iz ektoderma se razvijaju epidermis s adneksima, osjetna tjelešca te živci, a iz mezoderma nastaju dermis, potkožno masno tkivo te krvne i limfne žile (6). Boja kože ovisi o količini pigmenta, stanju krvnih žila te boji krvi. Temeljna dermatovenerološka podjela se temelji na Fitzpatrickovim tipovima kože. Kao što se vidi na Slici 1. skala klasificira tipove kože prema količini pigmenta i

reakciji kože nakon izlaganja UV zračenju, u vidu izgaranja i tamnjenja. Pravilna procjena omogućava procjenu ukupnog rizika za nastanak oštećenja kože uzrokovanih suncem te procjenu rizika za nastanak karcinoma koji predstavlja jedan od najtežih kožnih stanja (7).

TIP KOŽE	OPIS	OSJETLJIVOST NA SUNČEVE ZRAKE
Tip 1	Vrlo blijeda koža, plava ili crvena kosa te plave oči – vrlo blijedi tip (npr. Albino osobe)	Koža rijetko potamni, na sunce reagira pjegicama, a prijete joj i opekline od sunca.
Tip 2	Blijeda koža sa smeđom ili tamno smeđom kosom – blijedi tip (osobe porijeklom iz Europe kao što su Skandinavci ili Kelti)	Koža vrlo brzo izgori i jako sporo tamni.
Tip 3	Srednje tamna koža, tamno plava do smeđa kosa – mješoviti tip.	Koža ponekad izgori, uglavnom sporo i postepeno tamni do svijetlo smeđeg tona.
Tip 4	Smečkasti ili maslinasti tip kože, smeđa ili crna kosa i smeđe oči (osobe porijeklom iz Istočne Azije, kao što su Kinezi, Japanci, neki Indijci i Pakistanci).	Koža brzo potamni do srednje smeđeg tona.
Tip 5	Tamna do svijetlo smeđa koža (osobe porijeklom sa Srednjeg istoka, Sjeverne Afrike i Azije).	Koža rijetko izgori, lagano i brzo potamni do smeđeg tona
Tip 6	Tamno smeđa do crna koža (osobe porijeklom iz srednje Afrike, Indije i Australije).	Koža rijetko izgori i ne prijete joj opekline od sunca, brzo tamni.

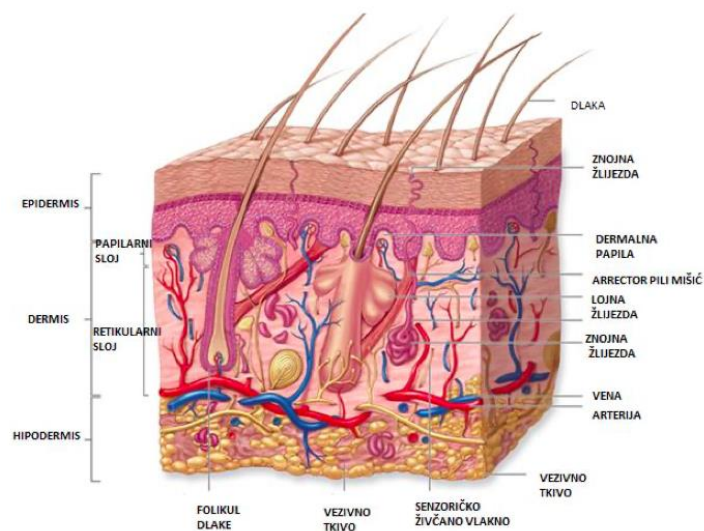
Slika 1. Tipovi kože i osjetljivost na sunčevo zračenje (Preuzeto i prilagođeno prema:

<https://www.zzjzdnz.hr/download/314> )

Zbog specifične građe smatra se fizičkom, kemijskom i imunološkom barijerom koja istovremeno štiti unutarnji milje organizma i omogućava interakciju s vanjskim okolišem. Zbog dobre prokrvljenosti koža ima ulogu i u termoregulaciji, a zbog prisustva žlijezda važan je sekretorni i ekskretorni organ. Može se smatrati i osjetilnim organom zbog brojnih senzitivnih stanica koje se nalaze u koži (5). Obzirom da se sastoji od stanica različitog podrijetla te obzirom da je koža prvi kontakt s vanjskim okolišem, različita patološka stanja mogu zahvatiti taj organ i time utjecati na druge organe i integritet organizma. Kako bi se bolje objasnila funkcija kože, potrebno je proučiti njenu histološku građu.

## 2.2. Histološka građa kože

Svoj finalni oblik koža dobije tijekom četvrtog mjeseca gestacije (6). Kao što prikazuje Slika 2. sastoji se od 2 sloja: epidermis i dermis, a ispod se nalazi još i subkutis (hypodermis). Svaki od navedena 2 sloja se dijeli u svoje sastavne dijelove koji koži daju specifičnu funkciju. Osim toga, koži su pridruženi i produžetci kože ili adneksi, poput žlijezda lojnica i znojnica te brojnih drugih stanica koje nadopunjavaju funkciju kože kao organa (5).



Slika 2. Shematski prikaz građe kože (preuzeto i prilagođeno prema: Mescher AI: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition: <http://www.accessmedicine.com>)

Epidermis je najpovršniji dio kože građen od orožnjelog mnogoslojnog pločastog epitela koji se sastoji od nekoliko podslojeva koje karakterizira specifični raspored različitih stanica (6). Sastoji se od pet podslojeva (*stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum* i *stratum corneum*). Debljina epidermisa varira te ovisi o lokalizaciji, a iznosi od oko 0,4 do 1,4 mm. Najdeblji je na tabanima i dlanovima, a najtanji je na vjeđama (5). U bazalnom sloju se nalaze keratinociti s velikim diobenim potencijalom te se iz toga sloja, obnavlja epidermis. Ostali slojevi sadrže stanice poput melanocita, Merkelovih i drugih stanica koje

doprinosu obrambenoj i ostalim funkcijama kože. Obzirom da ne sadrži krvne žile, epidermis se hrani difuzijom iz donjeg sloja odnosno, dermisa (6). Potporu mu čini bazalna membrana. Sastoji se od dva podsloja: *lamina lucida* te *lamina densa* i dijeli epidermis od sljedećeg sloja (5).

Dermis je glavna i najšira strukturna komponenta kože koja joj daje potporu i oblik. Karakteriziran je čvrstoćom ali i elastičnošću. Mezodermalnog je podrijetla i sastoji se od dva podsloja (*stratum papillare* i *stratum reticulare*) koji prelaze jedan u drugog bez vidljive demarkacije. Debljina dermisa je različita na različitim dijelovima tijela. Najtanji je na vjeđama, a najdeblji na dlanovima i tabanima (5). U retikularnom sloju dermisa se nalaze kožni adneksi poput dlačnih folikula, žlijezda znojnice i lojnice te krvne i limfne žile, živci i nokti (6).

Subkutis se nalazi ispod dermisa. Građen je uglavnom od zrelih adipocita koji čine jastučice masnog tkiva odvojene vezivnim septima. Najdeblji sloj potkožnog masnog tkiva nalazimo na glutealnoj regiji, a najtanji na dorzalnim stranama prstiju gdje ga gotovo uopće nema. Uloga subkutisa je izolacija organizma kao i amortizirajuće djelovanje na vanjske sile koje djeluju na tijelo. Osim toga, daje organizmu oblik, a organima potporu (5).

Ovaj kratki repetitorij histološke građe bitan je za razumijevanje onkogeneze i komplikacija najčešćih kožnih nemelanomskih karcinoma.

### **3. Rizični čimbenici i onkogeneza nemelanomskih kožnih tumora**

Sva tkiva i organi u našem tijelu najbolje funkcioniraju kada se organizam nalazi u stanju homeostaze. U tom smislu, stanice kože funkcioniraju pod kontrolom organizma kao cjeline ali i njihovog mikrokoliša. Karcinogeneza stanica kože stoga predstavlja bijeg stanica od kontroliranih uvjeta rasta te nastavak nekontroliranog rasta i funkcije (4). Navodi se šest značajnih promjena u staničnoj fiziologiji koje utječu na malignu alteraciju i rast:

samodostatnost u signalima za rast, neosjetljivost na signale koji inhibiraju rast, izbjegavanje programirane stanične smrti (apoptoze), neograničeni potencijal replikacije (imortalizacija), trajna mogućnost angiogeneze te sposobnost invazije tkiva i metastaziranja (8).

Kako bi stanica postala maligna, mora proći kroz različite faze razvoja koje će ju osposobiti za nekontroliranu proliferaciju i invadiranje lokalnih i udaljenih struktura. Rezultat je stanica malignog fenotipa s nepovratnom genskom alteracijom (8,9). U slučaju karcinoma *in situ* stanice ne prolaze kroz sve navedene faze stoga nemaju mogućnost metastaziranja već ostaju lokalizirane u epidermisu (9).

Dvije kategorije gena odgovorne su za nastanak karcinoma. Najznačajniji su onkogeni čiji proteini uzrokuju povećanje funkcije stanica te time doprinose karcinogenezi. Druga kategorija su tumor supresorski geni poput p53 gena, koji će tek mutacijama koje uzrokuju smanjenje ili gubitak njihove funkcije, uzrokovati karcinogenezu (8). Osim navedenih mehanizama, u novije vrijeme se istražuju i različiti epigenetski mehanizmi, čiji je primjer metilacija gena promotora, koji time doprinosi inaktivaciji gena i uzrokuje nastanak karcinoma (9). Navedeno dovodi do izbjegavanja programirane stanične smrti te proliferacije keratinocita i nastanka karcinoma (4,8,9).

Najveći rizični čimbenik za razvoj karcinoma kože predstavlja UV zračenje. Ono je povezano s nastankom 65% melanomskih i čak 90% nemelanomskih tumora kože (4). Ciljne molekule na koje djeluje UV zračenje su pirimidinske baze u DNA lancu koje nakon izlaganja stvaraju specifične dimere. Konjugirane veze u organskim molekulama apsorbiraju kratkovalno UV zračenje od oko 200 nm, ali u linearnim ponavljanjima ili u prstenastim strukturama apsorpcija se pomiče na valne duljine od 300 nm (9). Obzirom da sve baze u DNA sadrže prstenaste strukture, DNA vrlo dobro apsorbira UV zrake. Posljedično dolazi do oštećenja gena pa i

mutacija te povećanja rizika za nastanak karcinoma. Štoviše, pojačano stvaranje dimera na bazama pirimidina se navodi kao predilekcijski događaj za razvoj mutacije gena p53 u tumorima ljudske kože. Mutacija navedenog p53 gena je inicijalni signal za nastanak i BCC-a i SCC-a (8,9). Dokazano je kako mutacije navedenog gena stvaraju karakterističan uzorak C-T transformacije s povećanom incidencijom CC i TT sljedova (10). Nakon izlaganja UV zračenju, ekspresija nuklearnog p53 raste, a genotoksično oštećenje uzrokovano UV zračenjem tvori signal za p53 koji potom zaustavlja stanični ciklus i regulira apoptozu. Oštećenje ciljne molekule može se dogoditi direktno ili posredno preko reaktivnih kisikovih radikala (4).

Prema Armstrongu i Kricgeru stanični stres uvjetovan UV zračenjem neće odmah izazvati nastanak karcinoma već se karcinogeneza odvija s kumulativnim genetskim oštećenjima kože, koja se mogu događati i desetljećima prije manifestacije samog karcinoma. Razdoblje latencije varira između 20-50 godina, a uzrok tome je prilagodba ljudske kože kontinuiranom stresu (11). Slijedom navedenog postoje razlike u nastanku i karakteristikama pojedinih NMSC-a.

#### **4. Podjela nemelanomskih kožnih tumora**

Najčešći nemelanomski karcinomi se karakteristično dijele na maligne intraepidermalne karcinome poput Morbus Bowen, Erythroplasia Queyrat i Pagetove bolesti (mamarne i ektramamarne) te na invazivne karcinome, a to su bazocelularni karcinom (eng. Basal cell carcinoma, BCC) i planocelularni karcinom (eng. Squamous cell carcinoma, SCC) kao najčešći kožni karcinomi (2,12). Mnogo manje su zastupljeni karcinomi mekih tkiva i krvnih žila, koji se dijele na tumore vezivnog tkiva poput dermatofibrosarkoma i malignog fibroznog histiocitoma te na vaskularne tumore poput angiosarkoma i Kaposijevog sarkoma (12). Opisuju se i rijetki limforetikularni karcinomi kože ali i karcinomi podrijetla kožnih adneksa poput malignog

poroma, trihilemalnog karcinoma i malignih ekrinih karcinoma (13). Posebnu skupinu predstavljaju metastatski tumori kože (12).

#### **4.1. Bazocelularni karcinom**

##### **4.1.1. Definicija**

Bazocelularni karcinom (lat. *carcinoma basocellulare, basalioma*) je semimaligni ili lokalno agresivni tumor te jedan od najčešćih kožnih karcinoma. Nastaje iz stanica bazalnog sloja epidermisa, lojnih žlijezda i dlačnog folikula. Osim rijetkog metastaziranja, tumor se odlikuje i iznimno rijetkim recidivima čija je učestalost oko 0,002-0,01% (13).

##### **4.1.2. Epidemiologija**

Bazaliomi čine 80% svih zloćudnih tumora kože i 3-5 puta su češći kod odraslih osoba, svijetle puti (tip kože po Fitzpatricku I i II ) dok se nešto rjeđe pojavljuju kod pripadnika žute rase, a u crne rase su iznimno rijetki (14). Tome je dokaz i njegova češća pojavnost na područjima s visokim stupnjem insolacije te kod ljudi koji su više izloženi UV zračenju. Naime, učestalost bazocelularnog karcinoma raste od sjevera prema jugu pa je tako broj novootkrivenih slučajeva godišnje na 10 000 stanovnika, oko 40 u skandinavskim zemljama, 80 u mediteranskim zemljama, a u Australiji među bijelom populacijom taj broj raste na više od 1600 na 10 000 stanovnika (15). Oko 80% lezija se pojavljuje na glavi i licu, iznad zamišljene linije koja spaja usni kut i lobul uške, a oko 15% lezija se nalazi na prsima ili leđima, dok su ostale lokalizacije rijetkost (14). Osim navedenih lokacija koje su češće, bazaliomi se mogu, iako rijetko, pojaviti i na kroničnim kožnim oštećenjima uzrokovanih mehaničkim traumama, ulceracijama i drugim kožnim promjenama (14,15). Pojavnost mu je češća u dobi između 50 i



80 godina, neovisno o spolu ali opisani su i slučajevi kod ljudi mlađih od 40 godina (13). Stopa incidencije se udvostručila kod žena mlađih od 40 godina u SAD-u, u Europi se utrostručila, dok kanadske studije bilježe pad broja oboljelih od 2000. godine do danas, neovisno o spolu (16). Bez obzira na to što incidencija karcinoma raste, stopa smrtnosti je oko 0,1% i opada zbog preciznijih dijagnostičkih metoda, što posljedično utječe i na odabir optimalnog načina liječenja (17). Stopa smrtnosti je veća kod pacijenta koji su započeli s terapijom u fazi metastatske bolesti te kod pacijenta koji su imunosuprimirani bilo zbog transplantacije ili nekog drugog razloga (18). Metastaze BCC-a su rijetke, a pojavljuju se u oko 0.002-0.01% pacijenata (19).

#### **4.1.3. Patogeneza bazocelularnog karcinoma**

Za BCC je karakteristično da nastaje *de novo* nakon izlaganja UV-zrakama, točnije UVB zrakama (valne duljine 290-320 nm) (17). Nastanak uvjetuje veći broj progenitorskih stanica i pilosebacealnih struktura te intenzivno izlaganje UV zračenju kraćeg trajanja tijekom mladosti, a ne kumulativna doza zračenja tijekom života (14). Ostali izvori UV svjetla poput fotokemoterapije s psoralenom (PUVA) i solariji također predstavljaju rizične čimbenike kao i gama zračenje, imunokompromitirana stanja, kontakt s derivatima katrana te arsen (14,15). Veća pojavnost je uočena i na prethodno izgorenoj koži te kod genetskih kožnih stanja poput albinizma i kseroderme te kod Gorlinovog ili bazocelularnog nevusnog sindroma karakteriziranih oštećenjem signalnih puteva staničnog ciklusa (16). BCC ima vrlo stabilnu genomsku strukturu, a najčešće je mutiran Patched 1 (PTCH1) gen koji se nalazi na 9q kromosomu. Osim ove, u 50% slučajeva se nađe i mutacija već spomenutog p53 gena na oba alela. Mutacija ras onkogeno je nađena u oko 30% proučavanih slučajeva i to kod izrazito malignih varijanti bazocelularnog karcinoma (9,13,14).

#### 4.1.4. Klinička slika

Makroskopski izgled BCC-a ovisi o patohistološkom tipu karcinoma. Obično se očituje bjelkastim ili smeđim uzdignutim papulama ili čvorićima pa i erozijama koje ne zarastaju, stoga svaka erozija na licu koja ne cijeli, predstavlja sumnju na bazaliom. Lezije su prekrivene tankom kožom s ili bez ulceracije te proširenim krvnim žilama na periferiji, teleangiektazijama (17). Postoji nekoliko kliničkih tipova BCC-a:

**Nodularni tip** bazocelularnog karcinoma je najčešći. Posebno se ističe perlasto sjajnom površinom ispod koje prosijavaju krvne žile (17).

**Ulcerozni tip** najčešće nastaje na vlasištu, uškama i licu te se obično prezentira s erozijom prekrivenom granulacijama i krustama koje prelaze u ulceracije. Ovakve promjene često krvare, a ukoliko se pravodobno ne liječe dovode do opsežnog zahvaćanja potkožnog masnog tkiva pa i hrskavica i kosti te predstavljaju terapijski problem. Usprkos destruktivnosti, ovakve promjene rijetko metastaziraju, a najčešće komplikacije su sekundarne infekcije (20)

**Morfeiformni tip** bazalioma češće nastaje na nosu i obrazu i karakteristično se prezentira u obliku atrofičnog ožiljka ili bjelkastog plaka s vidljivim teleangiektazijama. Lokalno je agresivan te se brzo širi u dublje strukture (20).

**Superficialni tip** je prekriven ljuskicama i češće se pojavljuje na trupu. Naziv je adekvatan jer ovaj tip karcinoma ne prodire duboko u dermis. Zbog njegovog sporog i subkliničkog rasta česti su recidivi nakon kirurške ekscizije. Kod pacijenata koji boluju od Xeroderme pigmentosum često se pojavljuje u obliku multiplih lezija (17,20).

**Pigmentirani tip** bazocelularnog karcinoma je češći kod osoba tamnije puti te se često zamjenjuje s melanomom (17).

**Cistični tip** je češći u području vjeđa, u obliku je papule roze boje ili boje kože (20).

**Fibroepiteliom ili Pinkus tumor** se najčešće pojavljuje u lumbosakralnom području u obliku čvorića i gotovo ne ulcerira (21).

**Metatipični tip** je poseban oblik karcinoma. To je vrlo rijetka varijanta koja ima obilježja planocelularnog i bazocelularnog karcinoma te se najčešće pojavljuje na nosu. Ovaj oblik nešto češće metastazira u regionalne limfne čvorove i pluća (17,20).

**Metastatski bazaliom** je tip karcinoma s karakteristikama koje povećavaju rizik od nastanka regionalnih ili udaljenih metastaza. Najčešće su to ulcerirajući karcinomi veći od 2 cm u promjeru te metatipični oblici koji imaju lošiju prognozu (17).



Slika 3. Carcinoma basocellulare. Naznačen perlasti rub. (preuzeto iz Pašić A. Maligni epidermalni tumori. U: Lipozenčić i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2008. Str. 540-558)

#### 4.1.5. Dijagnoza

Dijagnoza BCC-a se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se isključivo patohistološkim nalazom lezije dobivene ekscizijskom, shave ili incizijskom biopsijom u lokalnoj anesteziji. Pacijentima je potrebno napraviti i kompletni pregled kože zbog veće incidencije multiplih

kožnih karcinoma (20). Osim fizikalnog pregleda dostupne su i modernije tehnike dijagnostike poput dermatoskopije *in vivo* kojom se pod povećanjem od 10 do 100 puta evaluiraju morfološke strukture kože do papilarnog dermisa koje su nevidljive golim okom. Navedena metoda olakšava procjenu same lezije, histološkog tipa i subtipa te prisutnost pigmentacija i vaskularnih struktura koje utječu na odabir optimalnog načina liječenja (22). Tako primjerice prisutnost arborizirajućih krvnih žila i većih ulceracija predviđa dijagnozu nodularnog tipa BCC-a, kojem je primarna opcija liječenja totalna kirurška ekscizija. Nasuprot tome, prisutnost pigmentiranih lezija karakterističnih dermatoskopskih uzoraka govori u prilog superficijalnom BCC-u koji ima izvrstan odgovor na krioterapiju (22,23). Osim dermatoskopa u nekim zemljama se za dijagnozu koristi i refleksijska konfokalna mikroskopija (RCM od engl. Reflectance Confocal Microscopy) koja funkcionira na principu optičke refleksije te dopušta horizontalnu vizualizaciju *in vivo* lezije do gotovo mikroskopske razine. Posebno je korisna za vizualizaciju lezija koje nemaju tipičan izgled karcinoma te za one lezije koje se nalaze na kozmetički izazovnim područjima (24). Također, olakšava odabir najpogodnijeg mjesta za biopsiju i smanjuje defekt tkiva (24). Bez obzira na vrlo dobar uvid u stanje dermatoskopom i RCM-om, leziju je prije liječenja potrebno patohistološki potvrditi. Shave biopsijom se dobiva površinski uzorak tkiva, incizijska biopsija uzima samo periferni dio lezije do razine retikularnog dermisa, a totalnom ekscizijom se promjena odstranjuje do u zdravo tkivo (25). Mikroskopski se bazaliom očituje polimorfnim stanicama bazaloidnog izgleda s hiperkromnim ovalnim jezgrama i oskudnom citoplazmom koje su rubno palisadno posložene. Obzirom na zastupljenost pojedinih elemenata razlikuje se nekoliko prethodno navedenih subtipova bazocelularnog karcinoma (15). Patohistološkom dijagnozom se evaluira i stadij diferencijacije karcinoma koji može biti dobro diferenciran (G1 stadij), umjereno (G2) te loše diferenciran (G3) koji ima i najlošiju prognozu (20,23). Osim diferenciranosti, promatra se i

prisutnost perineuralne i limfovaskularne invazije te anatomska razina do koje dopire lezija. Sve navedeno utječe na optimalan izbor liječenja i dugoročnu prognozu (26).

#### **4.1.6. Liječenje**

Liječenju svakog pacijenta s dijagnozom BCC-a se pristupa individualno. Terapija ovisi o općem stanju pacijenta, korištenju antikoagulantne terapije, histološkom tipu i subtipu, lokalizaciji, veličini i dubini invazije karcinoma (20,27).

Ako se radi o maloj promjeni, povoljne lokacije, preporučuje se učiniti *excisio in toto* tj. odstraniti promjenu u cijelosti uz primarno zatvaranje rane. Time je ujedno postignuto i liječenje ako se patohistološkom dijagnozom potvrdi da na rubovima uzorka nema ostatnog tumora (28). Adekvatnim bočnim rubom se smatra ukoliko je od promjene udaljen 3 ili više milimetara te ako tumora nema na dubokom rubu resekcije (29). Ako se tumor ne odstrani u cijelosti riskira se nastup recidiva (26). Apsolutnih kontraindikacija za kirurško liječenje gotovo da nema osim kod pacijenata s težim srčanim oboljenjima i koštanom aplazijom koji imaju povećan rizik za kirurško odstranjenje dok pacijenti koji su na antikoagulantnoj terapiji imaju relativnu kontraindikaciju (20). Kod imunosuprimiranih pacijenata potrebno je preoperativno dati antibiotsku profilaksu (18). Ako se radi o većim promjenama čija bi totalna ekscizija zahtijevala i neku od rekonstrukcijskih metoda, preporučuje se prvo učiniti incizijsku biopsiju s ruba lezije (27). Pojam Mohsove mikrografske kirurgije (MMS) predstavlja serijske ekscizije karcinoma te mapiranje operacijskog polja (28). Dobiveni uzorci se također šalju na patohistološku analizu. Indicirana je kod karcinoma koji su smješteni na centralnom dijelu lica, većih od 2 cm, recidivirajućih lezija, morfeiformnih i infiltrativnih oblika te kod perineuralno i perivaskularno širećih karcinoma. Ima prednosti pred klasičnom kirurškom ekscizijom jer uklanja tumor serijski, sve dok svi rubovi budu bez tumorskih stanica (28). Estetski daje bolje

rezultate za liječenje centralno smještenih karcinoma te dovodi do izlječenja u 99% primarnih karcinoma i 94,4% recidivirajućih karcinoma (27,28).

Problem predstavljaju lezije koje se nalaze na dijelovima s vrlo malo potkožnog tkiva poput nosa ili uške, gdje je češća pojavnost lokalno agresivnih lezija s prodiranjem u hrskavicu ili kost te nešto težim kirurškim liječenjem nakon kojih su potrebne i neke od rekonstrukcijskih metoda (19). Elektrodisekcija i kiretaža su terapija izbora za manje superficijalne i nodularne karcinome (26). Obzirom da rana cijeli *per secundam*, često ima loš estetski rezultat te nastaje atrofični ožiljak koji nije prihvatljiva opcija za odstranjivanje lezija na licu. Superficijalni tip karcinoma i manji nodularni tipovi mogu se liječiti i topičkim pripravcima imiquimoda, 5-fluorouracila i interferonom alfa (24,26). Za imiquimod još nije utvrđen točan mehanizam djelovanja, 5-fluorouracil interferira sa sintezom DNK i RNK te time remeti rast tumorskih stanica, a interferon alfa djeluje kao imunostimulator pa je samim time kontraindiciran kod pacijenata nakon transplantacije (24). Ukoliko se radi o starijim pacijentima s inoperabilnim ili uznapredovanim lezijama koje često recidiviraju, indicirana je i radioterapija (19).

#### **4.1.7. Prognoza**

Obzirom da su BCC karakterizirani sporim rastom i iznimno rijetkim metastaziranjem, prognoza je načelno dobra (30). Perineuralno i limfovaskularno širenje se rijetko opisuje. Problem predstavljaju neliječeni karcinomi koji su lokalno destruktivni i zahvaćaju dublja tkiva. Kod pravovremenog kirurškog odstranjenja karcinoma, stope recidiva su manje od 2% u petogodišnjem razdoblju, ukoliko su rubovi adekvatni i veći od 3 mm (26,28). Ako se patohistološki potvrdi zahvaćenost rubova tumorom, stope recidiva rastu i do 45-55%. Takve lezije se ponovno kirurški tretiraju i periodički prate (1, 3 i 6 mjeseci nakon terapije te jednom

godišnje sljedećih 5 godina) (27). Rizik od novog primarnog BCC-a nakon izlječenja je 36-50% (29). Petogodišnje doživljenje liječenih pacijenata s promjenom manjom od 1 cm je 97% (23).

## **4.2. Planocelularni/ pločasti karcinom**

### **4.2.1. Definicija**

Planocelularni karcinom (*squamous cell carcinoma, spinalioma*) je maligna neoplazma koja nastaje iz suprabazalnih keratinocita. Za razliku od bazocelularnog karcinoma koji najčešće nastaje *de novo*, pločasti karcinom češće nastaje iz prekursorskih lezija poput aktinične keratoze, ožiljaka i kroničnih vrijedova te se tada naziva Marjolinov ulkus i on čini 2-5% svih planocelularnih karcinoma kože (30).

### **4.2.2. Epidemiologija**

Pločasti karcinomi su drugi najčešći nemelanomski kožni karcinomi koji čine 20-25% kožnih malignoma (30). Pojavnost u odnosu na bazocelularni karcinom je 1:4 u korist SCC-a (31). Češći je kod bijelaca, osobito kod onih s fototipom kože po Fitzpatricku I i II te kod imunosuprimiranih pacijenata kod kojih je 65-250 puta češći nego u ostaloj populaciji, a pokazuje i agresivniji tijek s većom stopom lokalnih recidiva te metastaziranja u 5-8% pacijenata (23). Rizik nastanka novog SCC-a, u razdoblju od 3 godine nakon prve dijagnoze iznosi oko 18% (31). U osoba crne rase je rjeđi, a ako se pojavi, smrtnost je veća, obično zbog kasnije dijagnoze (30). Rizik da će osoba oboljeti od SCC-a tijekom života iznosio je 4-20% do prije tri desetljeća, a od tog perioda raste na godišnjoj razini s 50-200%-tnim porastom stope incidencije, uglavnom zbog starenja stanovništva (32). Više od 90% SCC-a se pojavljuje na fotoizloženim dijelovima kože, ali ispod zamišljene linije koja spaja usni kut s ušnim lobulom. Dakle, češći je na donjoj usnici, vratu i dorzalnim strana ruku. Također, može se pojavljivati i

na sluznicama, osobitu na prijelazu kože u sluznicu gdje pokazuje i agresivniji tijek (31,33). Pojavnost mu je češća u dobi od 60-80 godina ali zapadne zemlje bilježe utrostručenje stope incidencije kod ljudi mlađih od 40 godina bez obzira na spol (34). Idući od sjevera prema jugu, učestalost mu raste kao i bazocelularnom karcinomu (15). Najveću incidenciju bilježi Australija gdje godišnje oboli 1332 na 100 000 muškaraca i 755 na 100 000 žena (35).

#### **4.2.3. Patogeneza planocelularnog karcinoma**

Za razliku od BCC-a, nastanak planocelularnog karcinoma prati model klasične karcinogeneze iz prekursorskih lezija koje prelaze u invazivne oblike te metastaziraju lokalno i udaljeno (9,10, 32). Također, rizičan čimbenik je kumulativna doza UVB zračenja nakon dugogodišnje insolacije (30). Uz to, kao čimbenici rizika navode se i imunosupresija, kemijski karcinogeni poput arsena i nafte te insekticidi i herbicidi (9-11,32). Predisponirajuća mjesta su sva ona na kojima se nalazi pokrovni epitel, pa tako nastaje i na koži i na sluznicama s posebno velikom incidencijom na mjestima opekline, ulceracija i brazgotina. Navedeno se objašnjava povećanom osjetljivošću oštećene kože na mutacije onkogeni ali i zbog moguće staze limfe te odgođene prezentacije tumor specifičnog antigena. Također, pokazuje agresivniji tijek ako nastane na usnama i sluznicama (19,30). Najčešće je evidentirana maligna alteracija p53 gena, u kojem se prvo događa točkasta mutacija jednog alela, a potom slijedi delecija drugog alela (9,30). Za razliku od BCC-a, genomska stabilnost je puno manja kod SCC-a što dokazuje i agresivniji tijek bolesti s češćim metastazama (9). Klinički, prekancerozne lezije iz kojih nastaje invazivni SCC su Bowenova bolest i aktinička keratoza (36). Histološkim analizama je dokazano da čak 60-70% SCC-a nastaje iz aktiničke keratoze, a Bowenova bolest ima još veći rizik prijelaza u invazivni oblik (36). Ne smije se zanemariti ni pojava karcinoma kod imunosuprimiranih pacijenata kod kojih se bilježi povećanje incidencije SCC-a u odnosu na BCC



s omjerom 3.8:1 u korist SCC-a (18,23). Period latencije od izlaganja rizičnim čimbenicima do nastanka karcinoma može iznositi do 30 godina (10).

#### **4.2.4. Klinička slika**

Novotvorina se može morfološki manifestirati kao endofitična i kao egzofitična tvorba. Egzofitični oblici rastu iznad razine kože u obliku nodusa, roga ili veruke koja može imati glatku ili češće hiperkeratotičnu eritematoznu ili pigmentiranu površinu. Promjera su od nekoliko mm do 1 cm (2,32). Ako se ne liječi, daljnjom progresijom na površini nastaju nekroze i ulceracije (2). Endofitične tvorbe rastu ispod razine kože. Najčešće se prezentiraju u obliku rane koja ne cijeli, prekrivene krastom. Ako se ne liječi, rana napreduje do stadija ulkusa s tvrdim, uzdignutim rubovima (30). SCC karakterizira destruktivniji rast i češće regionalne metastaze čija je učestalost 2-5% (31).

**Planocelularni karcinom *in situ*** je preinvazivni stadij karcinoma koji nije invadirao u dermis. Makroskopski se manifestira u obliku ljuskavog plaka ili keratotične papule ružičaste boje, a histološki se sastoji od atipičnih keratinocita ograničenih iznad bazalne membrane. Postoji nekoliko oblika preinvazivnog stadija karcinoma, a to su Bowenova bolest i keratoakantom (36).

**Morbus Bowen** se manifestira kao oštro ograničeni hiperkeratotični, eritematozni plak. Iako se može pojaviti bilo gdje na koži, nešto češća pojavnost mu je na fotoekspoziranim područjima regije glave i vrata te na potkoljenicama kod žena (36). Karakterizira ga asimptomatski tijek bolesti s povremenim svrbežom. Prelazak u invazivni oblik karcinoma se očituje neprekidnim rastom, pojavom erozija, ulceracija pa i krvarenja (37). Tijekom vremena može poprimiti i nodularan ili verukozan oblik. Ukoliko se opisana promjena očituje na

prepuciju ili glansu penisa naziva se eritroplazija Queyrat. Pojavljuje se isključivo u necirkumciziranih muškaraca (36,37).

**Keratoakantom** neki autori smatraju benignim tumorom dok ga drugi svrstavaju u prekancerozne lezije. Ukoliko ga karakterizira nagli rast koji se može pratiti u tjednima, lokalno destruktivno i agresivno djelovanje, tada se smatra preinvazivnom lezijom. U suprotnom, keratoakantom može i spontano regredirati u nekoliko mjeseci. Češći je kod starije skupine pacijenata, kod kojih su promjene smještene na fotoeksponiranim područjima, a sama promjena je nodularna s centralnom kraterastom udubinom ispunjenom keratinom (38).

**Verukozni planocelularni karcinom** je subtip pločastog karcinoma koji makroskopski izgleda poput resičaste izrasline. Uglavnom se razvija na mjestima kronične iritacije, obuhvaća više kliničkih entiteta. Tip 1 nastaje u usnoj šupljini, tip 2 zahvaća anogenitalnu regiju, tip 3 nastaje na tabanima, a tip 4 se pojavljuje na trupu, vlasištu i ekstremitetima (39). Osim navedenog, u anogenitalnoj regiji nastaju i verukozni planocelularni karcinomi povezani s infekcijom HPV virusom tip 16 i 18 (30).

Obzirom da pločasti karcinom može nastati i na sluznicama, posebno se opisuje karcinom usne šupljine. Rizični čimbenici su pušenje i konzumacija alkohola, a pojavi karcinoma često prethode prekancerozne lezije poput leukoplakije koja se najčešće nalazi na lateralnim stranama jezika, bukalnoj sluznici i na nepcu (19).

**Invazivni oblik** planocelularnog karcinoma predstavlja leziju koja je svojim invazivnim rastom probila bazalnu membranu te predstavlja rizik od limfovaskularne i perineuralne invazije (25). Navedene karakteristike se najčešće povezuju s visoko rizičnim SCC-om koji mora zadovoljiti kriterije navedene u daljnjem tekstu.

**Metastatski oblik** predstavlja progresiju invazivnog karcinoma s presadnicama tumorskog tkiva u udaljene organe, od kojih su najčešće sijelo, pluća (30) .



Slika 4. Carcinoma planocellulare. (preuzeto iz Pašić A. Maligni epidermalni tumori. U: Lipozenčić i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2008. Str. 540-558)

#### 4.2.5. Dijagnoza

Obrada pacijenata sa sumnjom na SCC započinje anamnezom i fizikalnim pregledom. Za razliku od pacijenata kod kojih se sumnja na BCC, uz kompletan pregled kože potrebno je pregledati i regionalne limfne čvorove zbog češćih metastaza (23). Dijagnoza se kao i za ostale kožne karcinome potvrđuje isključivo patohistološkom analizom nakon incizijske ili ekscizijske biopsije koja se mora napraviti do razine retikularnog dermisa kako bi se razlikovao *carcinoma in situ* od invazivnog oblika karcinoma (25,30). Kao i u slučaju BCC-a, dostupne su i modernije metode pregleda suspektne lezije poput dermatoskopije i RCM-a. Dermatoskopski nalaz Bowenove bolesti prikazuje glomerularne krvne žile u nakupinama s površinskim bjelkastim i žutim ljuskicama (23,25). Ako se radi o invazivnom SCC-u, nalaz ovisi o stupnju diferencijacije tumora gdje dobro diferencirani (G1) sadrže veću količinu keratina s folikularnim keratotičnim perlama, a kod slabije diferenciranih karcinoma (G2,G3) keratin se nalazi samo u tragovima ili

ga se ne nalazi te dominiraju guste mreže krvnih žila (25). Mikroskopski, atipične epitelne pločaste stanice s hiperkeratotičnim jezgrama tvore karakteristična solidna žarišta(2,23). Ako karcinom probije bazalnu membranu, invadira u dermis i ostalo tkivo u obliku tračaka atipičnih stanica, što se jasno vidi prilikom patohistološkog pregleda (25). Kada se kod pacijenta pronađu palpabilni limfni čvorovi, indicirana je i aspiracija iglom (19). Negativan nalaz aspiracije je indikacija za otvorenu biopsiju, a daljnja dijagnostika uključuje i slikovne pretrage kako bi se identificirale i udaljene metastaze ukoliko su prisutne (19,32).

#### **4.2.6. Liječenje**

Metoda liječenja ovisi o lokalizaciji, veličini i histološkom stupnju dediferencijacije tumora. U obzir se uzima i proširenost te prisutnost regionalnih i udaljenih metastaza. Sve navedeno je sažeto TNM klasifikacijom planocelularnog karcinoma (19,32). Kao i pri liječenju BCC-a, cilj terapije je odstranjenje lezije u potpunosti. Ako se radi o manjim lezijama, niskorizičnog subtipa, stadija T1 i T2, terapija izbora je *excisio in toto* sa zdravim rubom širim od standarda, (4 do 6 mm) uz primarno zatvaranje rane. Lezije veće od 2 cm i deblje od 4 mm, zahtijevaju zdravi rub od 5 mm i više (27,40). Obzirom da je metastatski potencijal planocelularnog karcinoma 2-5% , ukoliko se radi o karcinomu kože glave i vrata, elektivna disekcija vrata nije indicirana (19,36). Perineuralna invazija se pojavljuje u 2,3-14% slučajeva te se tada, nakon kirurškog liječenja, indicira i adjuvantna radioterapija (40). Radijacijska terapija se koristi i za liječenje inoperabilnih karcinoma te u starijih osoba koje imaju kontraindikacije za kiruršku terapiju (32). Metastaze i perineuralna invazija se dijagnosticiraju CT i MR slikovnim pretragama. Lokalni recidivi se bilježe u 17,2% slučajeva i prvenstveno se liječe reekscizijom pri čemu zdravi rub mora biti veći od 1,5 cm. Ako je recidiv nastao nakon adjuvantne radioterapije, ekscidira se i sva ozračena koža (24,29). Metastaze i recidivi su češći kod

karcinoma visokog rizika koji su veći od 2 cm i deblji od 4 mm i koji se šire perineuralno i limfovaskularno, a uglavnom se pojavljuju kod karcinoma koji nastaju na kožnim oštećenjima te kod osoba koje su na imunosupresivnoj terapiji (30).

Osim klasične kirurške terapije, kod određenih lezija, u obzir dolazi i Mohsova mikroskopski kontrolirana kirurgija. Indicirana je kod lezija nastalih na prethodno ozračenju koži, kod slabo definiranih rubova te kod velikih recidivirajućih karcinoma (27). Krioterapija se uglavnom koristi za odstranjivanje aktinične keratoze te za male i dobro diferencirane tumore koji imaju mali rizik za pojavu recidiva (32). Navedene lezije se mogu liječiti i topikalnim pripravcima 5-fluorouracila i imiquimoda koji nisu opcija za liječenje invazivnih oblika (23). Ako se postavi dijagnoza invazivnog oblika karcinoma, indicirana je i disekcija regionalnih limfnih čvorova (19).

#### **4.2.7. Prognoza**

Prognoza prvenstveno ovisi o veličini karcinoma (stadij T), ali i o vremenu postavljanja dijagnoze i proširenosti bolesti (41). Male promjene do 1 cm promjera, imaju petogodišnje doživljenje i do 91% te ono pada na 76% u slučaju lezije veće od 1 cm. Metastaze u regionalne limfne čvorove rezultiraju s 28-45% petogodišnjeg preživljenja (31). Nakon primarne dijagnoze SCC-a, rizik za nastanak recidiva iznosi i do 80% u roku od 2 godine od inicijalne terapije (31). Lezije koje se očituju perineuralnom invazijom, čija je ukupna incidencija 2-14%, bilježe veći rizik od lokalnog recidiva te metastaziranja (35-47%), stoga se preporučuje MMS kao metoda liječenja koja rizik od recidiva smanjuje i do 0%, a rizik od metastaziranja na 6% (27,41). Pacijenti liječeni od primarnog SCC-a pod povećanim su rizikom za razvoj melanoma i BCC-a, stoga je potrebno intenzivno praćenje pacijenata tijekom minimalno 2 godine od primarne dijagnoze (31).

### 4.3. Ostali nemelanomski malignomi kože

Zloćudni nemelanomski tumori kože mogu biti i mezenhimalnog podrijetla. Prevladavaju tumori krvnih žila, vezivnog tkiva i kožnih adneksa, a pojavljuju se rjeđe nego bazocelularni i planocelularni karcinomi, s varijabilnom incidencijom od oko 3-10% (12,13). Navedeni karcinomi su specifični po tome što se često pojavljuju na koži maksilofacijalne regije te predstavljaju dijagnostički i terapijski problem (13).

**Dermatofibrosarkom** je rijetka kožna neoplazma s incidencijom od 4 slučaja na milijun ljudi. Češće se pojavljuje u dobi od 20-50 godina, bez obzira na spol, a u 10-15% slučajeva zahvaća kožu maksilofacijalne regije. Klinički, pojavljuje se u obliku induriranog plaka ili nodula eritematozne do smeđe obojene površine. Odlikuje se sporim rastom, bez specifične simptomatologije, što odgađa dijagnozu (42).

**Angiosarkom** je endotelna novotvorina koju karakterizira brza proliferacija anaplastičnih stanica. Rizični čimbenik je kronični limfedem. Klinički se pojavljuje u obliku crveno ljubičaste lezije, a u 50% slučajeva se pojavljuje na vlasištu. Predstavlja terapijski problem, jer ovaj tip karcinoma često ima i subkliničke ekstenzije koje zahtijevaju minimalan rub od 5 cm (42).

Ostale rijetke ali maligne tvorbe kože su i **karcinomi kožnih adneksa**. Najčešći među ovim entitetom su karcinom žlijezda lojnica ili sebacealni karcinomi i ekrini karcinomi. **Sebacealni karcinomi** se uglavnom pojavljuju na koži gornjih kapaka te su nešto češći kod žena u dobi od oko 70 godina. Klinički se očituju kao tvrdi bezbolni noduli. Metastaze u regionalne limfne

čvorove su česte, a mortalitet je i do 20% (43). **Ekrini karcinomi** su također rijetka skupina malignih novotvorina koji obuhvaćaju nekoliko kliničkih entiteta. Očituju se kao subkutani noduli koji često egzulceriraju. Predilekcijska mjesta su nazolabijalne brazde i koža gornjih kapaka. Brzina rasta je varijabilna, kao i metastaziranje koji ovise o stupnju diferenciranosti tumora (42,43).

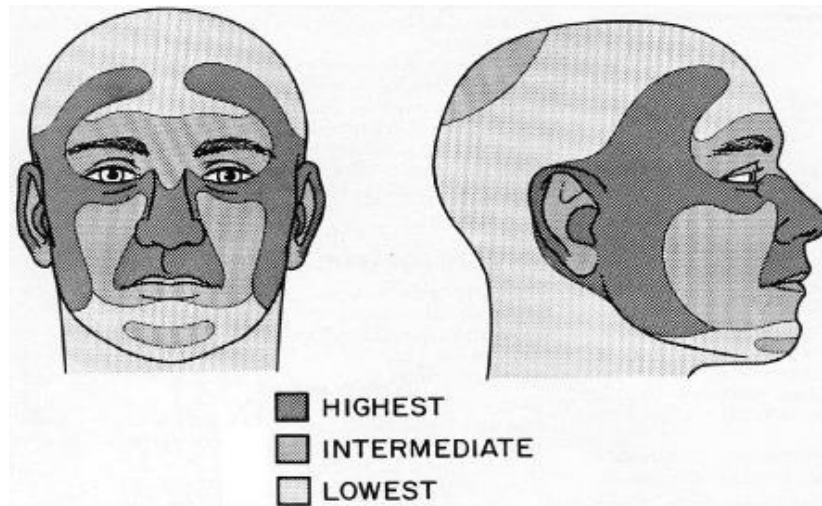


Slika 5. Dermatofibrosarkom. (preuzeto i prilagođeno prema: Hunt JP, Florell SR, Buchmann LO. Rare skin malignancies of the head and neck: a review. *Facial plastic surgery : FPS*. 2013;29(5):389–393. doi:10.1055/s-0033-1353379)

## 5. Klinički značaj Maksilofacijalne regije

Maksilofacijalna regija se zbog svoje specifične fotoekspozirane lokacije dijeli na zone visokog, intermedijarnog i niskog rizika za nastanak varijanti nemelanomskih karcinoma agresivnijeg tijeka. Kao što prikazuje Slika 6. područje visokog rizika je takozvana H zona lica ili zona maske koja obuhvaća sredinu lica, kapke, obrve, nos, uške, periaurikularnu kožu i sljepoočnice. Na navedenim lokacijama veći je rizik nastanka recidivirajućih tumora kako BCC tako i SCC, agresivnih histoloških subtipova BCC-a poput infiltrativnih, morfeiformnih i metatipičnih karcinoma koji češće rezultiraju perineuralnom invazijom. Zbog specifične lokalizacije problem

predstavlja i kirurško liječenje te je preporuka činiti korak po korak vođenu kiruršku eksciziju te paziti na adekvatnost rubova, izgled i smještaj samog ožiljka (42,23).

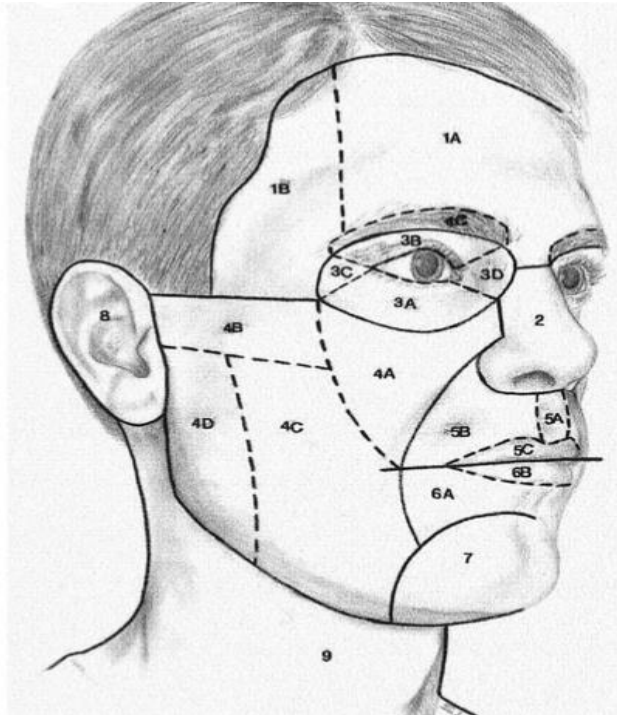


Slika 6. H zona lica s potencijalno agresivnijim tijekom nemelanomskih kožnih karcinoma (Preuzeto iz: Krišto, M. (2020). Dijagnostika i liječenje nemelanomskih zloćudnih tumora kože. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Pristupljeno: 10. travnja 2022. dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:916905>)

Jedno od važnijih razmatranja koje se mora uzeti u obzir prilikom svakog zahvata na licu je konačni ožiljak. Maksilofacijalna regija zbog specifičnosti svoje lokalizacije ima brojne društveno-psihološke implikacije. Cilj svakog kirurga je izvesti estetski najpogodniji rez sa što manjim i pravilnijim ožiljkom kako bi pacijentov samoidentitet i percepcija vlastitog izgleda ostali netaknuti ili, ako je moguće, poboljšani. Menick je na temelju Gonzales-Ulloa-vog koncepta inkorporirao psihologiju u vizualnu percepciju čovjeka koja se temelji na činjenici da ljudsko oko teže primjećuje manje detalje, a lakše se koncentrira na abnormalnosti koji iskaču iz okvira normalnog. Na temelju toga je podijelio Gonzalesovih 14 estetskih jedinica lica na podjedinice, koje se sastoje od konveksnih i konkavnih površina koje različito reflektiraju svjetlost (Slika 6.). Pomoću tog koncepta te već dobro poznatog Langerovog koncepta



minimalno tenzijskih linija lica, kirurški rez se nastoji skriti u prirodne nabore lica, kako bi bio što manje uočljiv i time prihvatljiv za pacijenta (44).



Slika 7. Anatomske jedinice i podjedinice maksilofacijalne regije. (pruzeto iz Fattahi TT. An overview of facial aesthetic units. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1207-11)

## 6. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja bili su :

1. Utvrditi udio pacijenata obzirom na spol
2. Utvrditi pojavnost pojedinog kožnog karcinoma obzirom na PH tip i subtip
3. Utvrditi prevalenciju karcinoma kože obzirom na spol i dob
4. Utvrditi učestalost recidiva bazocelularnog i planocelularnog karcinoma

5. Utvrditi učestalost pacijenata s multiplim karcinomima
6. Utvrditi pojavnost pojedinog PH tipa i subtipa kožnog karcinoma na specifičnoj anatomske lokalizaciji maksilofacijalne regije
7. Usporediti dobivene rezultate s relevantnom i dostupnom literaturom

## **7. Ispitanici i metode**

### **7.1. Ispitanici**

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 243 ispitanika starijih od 18 godina, kod kojih je na Klinici za Maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Rijeka, u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2021., ekscidiran i PH analizom potvrđen nemelanomski karcinom kože maksilofacijalne regije. Prije provođenja istraživanja, nadležno Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka odobrilo je provođenje navedene studije (Ur.broj 2170-29-02/1-22-2). Uveden je sistem šifriranja, koji onemogućava utvrđivanje identiteta pacijenta te su svi podaci agregirani i analizirani na grupnoj razini.

### **7.2. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Uvidom u IBIS sustav, izolirani su pacijenti s PH dijagnozom nemelanomskog karcinoma kože maksilofacijalne regije između siječnja 2021. i prosinca 2021. godine te su retrospektivno proučavani. Iz histopatoloških dokumenata zabilježeni su sljedeći podatci: inicijali pacijenata, datum i godina rođenja (kako bi se utvrdili pacijenti s multiplim tumorima), spol, dob pri eksciziji i mjesto tumora. U slučaju pacijenata s multiplim tumorima, zabilježena je dob prilikom dijagnoze posljednjeg karcinoma kože. Osim navedenog iz PH dijagnoze zabilježeni su tip i subtip lezije, veličina promjene, dubina prodora u tkivo, adekvatnost rubova i baze nakon kirurškog liječenja te rezidualni i recidivirajući tumori. Nemelanomski karcinomi su

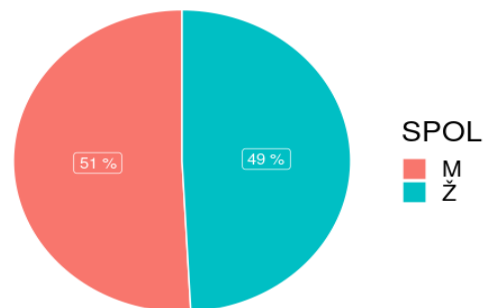
klasificirani primarno na 3 tipa: Bazocelularni karcinom (BCC), Planocelularni karcinom (SCC) i ostali rjeđi karcinomi u koje su uključeni: maligni porom, trihilemalni karcinom, te među njima i maligni proliferirajući trihilemalni karcinom i maligni ektrini karcinom. Navedene 3 skupine su, prema PH dijagnozi, razdijeljene na subtipove navedenih karcinoma. U tom smislu se bazocelularni karcinom dijeli na solidni, nodularni, morfeiformni, superficijalni, cistični, infiltrativni i metatipični tip. Novije definirane mikronodularne varijante su svrstane u nodularnu skupinu. Adenoidnocistične, mikroglandularne, adenoidne i pseudoadenoidne varijante su svrstane u cističnu skupinu dok su morfeiformne infiltrativne varijante svrstane u morfeiformnu skupinu. Drugi miješani oblici poput infiltrativno metatipičnih karcinoma su svrstani u metatipičnu skupinu. Planocelularni karcinom je podijeljen u 4 podskupine: *in situ*, mikroinvazivni, invazivni karcinom i skupinu "ostali" u koju su svrstani posebni oblici poput verukoznog, cističnog i keratoakantotičkog karcinoma. Analizirana je i anatomska distribucija tipa i subtipa karcinoma s obzirom na estetske podjedinice maksilofacijalne regije u odnosu na dob i spol.

Numerički podaci izraženi su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Kategorijski podaci iskazani su raspodjelom učestalosti po pojedinim skupinama i njihovim udjelom. Za utvrđivanje razlika među navedenim skupinama korišteni su Fisherov egzaktni te  $\chi^2$  test. Podaci su statistički obrađeni pomoću programskog jezika za statističku analizu R, a razina značajnosti je postavljena na Alpha= 0, 05.

## 8.Rezultati

### 8.1. Demografski podaci

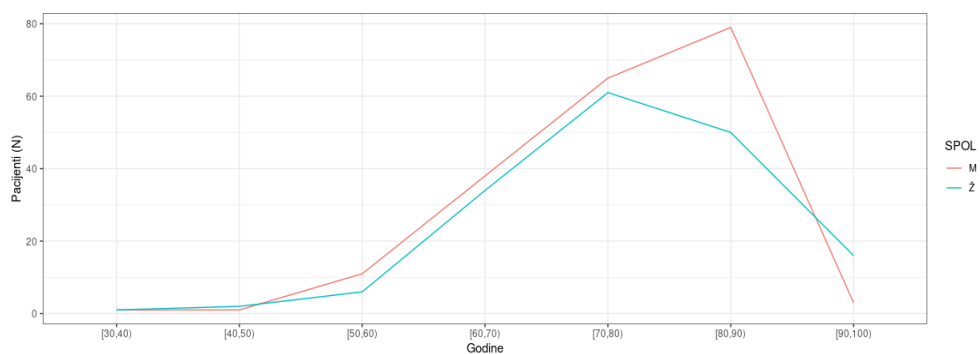
Studija je provedena na ukupno 243 pacijenta s nemelanomskim karcinomom kože maksilofacijalne regije, te su svi bijele rase. Od ukupnog broja pacijenata, 51% (N=123) je muškog spola, a 49% (N=120) je ženskog spola. Prosječna dob je 74.61 god. (Medijan=75) uz SD 10.44 (interkvartilnog raspona 69-82 godine) u rasponu od 32 do 98 god.



Slika 8. Udio pacijenata obzirom na spol

Tablica 1. Osnovna obilježja pacijenata s nemelanomskim karcinomom kože maksilofacijalne regije

Spol [N(%)]	
Muškarci (M)	123 (51)
Žene (Ž)	120 (49)
Dob(godine)[Medijan(interkvartilni raspon)]	75 (69-82)
Ukupan broj dijagnoza Bazocelularnog karcinoma (BCC) [N(%)]	271 (73)
Ukupan broj dijagnoza Planocelularnog karcinoma (SCC) [N(%)]	91 (25)
Pacijenti s ostalim nemelanomskim karcinomima (Ostali) [N(%)]	9 (2)
Pacijenti s multiplim karcinomima [N(%)]	73 (20)
Pacijenti s recidivirajućim karcinomima [N(%)]	36 (10)

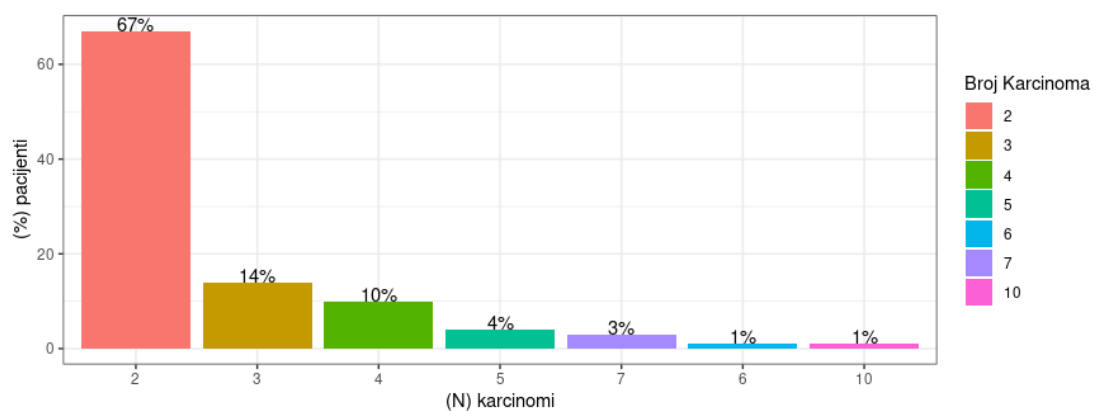


Slika 9. Proporcija pacijenata po dobnim skupinama obzirom na spol

Iz Slike 9 je vidljivo kako incidencija karcinoma počinje rasti u dobnj skupini između 50 i 60 godina za muškarce i žene. Nadalje, broj muških pacijenata nastavlja rasti i nakon 80. godine, dok se kod ženskih pacijenata primjećuje pad incidencije karcinoma. Incidencija karcinoma se smanjuje u oba spola u dobnj skupini između 80 i 90 godina.

## 8.2. Podjela pacijenata s multiplim karcinomima

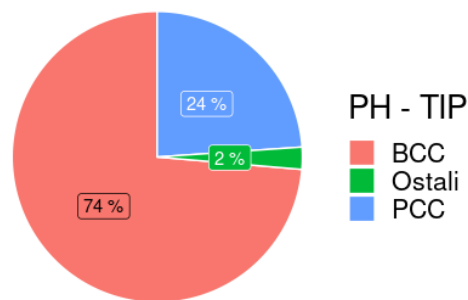
Od ukupnog broja pacijenata, 170 ih je imalo 1 karcinom, a 73 pacijenta je imalo dijagnozu multiplih kožnih nemelanomskih karcinoma. Najveći broj karcinoma kod jednog pacijenta je bio 10, dok preko 60% pacijenata ima dijagnozu 2 kožna nemelanomska karcinoma.



Slika 10. Udio pacijenata s multiplim karcinomima

### 8.3. Učestalost PH tipa karcinoma

Od ukupnog broja karcinoma N=371, 3/4 čini bazocelularni karcinom, manji dio čini planocelularni karcinom. Ostali karcinomi nemelanomskog podrijetla čine 2% slučajeva, a od toga su identificirana 4 maligna trihilemalna karcinoma, 2 maligna poroma, 2 maligna trihoepitelioma i 1 maligni ekrini karcinom.



Slika 11. Učestalost nemelanomskih karcinoma obzirom na patohistološki tip

### 8.4. Učestalost PH subtipova bazocelularnog karcinoma

Analizom karcinoma podijeljenih s obzirom na patohistološki subtip, u slučaju ukupnog broja bazocelularnih karcinoma N=271, najučestaliji su: solidna varijanta, infiltrativna, superficijalna te cistična varijanta. Preostale varijante bazocelularnog karcinoma čine pojedinačno manje od 10% slučajeva.

Tablica 2. Učestalost bazocelularnog karcinoma obzirom na patohistološku varijantu

PH - Tip	PH - Varijanta	N	%
BCC	Solidni	68	25
	Infiltrativni	63	23
	Superficialni	53	20
	Cistični	29	11
	Nodularni	25	9
	Neidentificirani	16	6
	Morfeiformni	9	3
	Metatipični	8	3

### 8.5. Učestalost PH subtipova planocelularnog karcinoma

Analizom patohistoloških varijanti planocelularnog karcinoma od ukupno 91 slučaja, izolirano je 54% invazivnih subtipova, i 31% in situ subtipova, dok preostale varijante čine pojedinačno manje od 10% slučajeva.

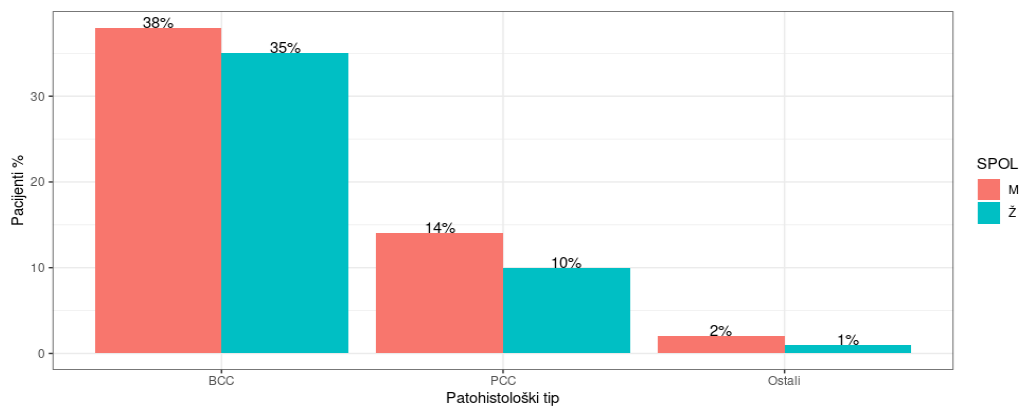
Tablica 3. Učestalost planocelularnog karcinoma obzirom na patohistološku varijantu

PH - Tip	PH - Varijanta	N	%
PCC	Invazivni	49	54
	In situ	28	31
	Neidentificirani	9	9
	Mikroinvazivni	5	6

### 8.6. Razlika u pojavnosti karcinoma obzirom na spol

#### 8.6.1. Razlika u pojavnosti PH tipa obzirom na spol

Provedenim istraživanjem i statističkom analizom podataka, utvrđeno je da pojavnost pojedinog PH tipa karcinoma s obzirom na spol nije statistički značajno različita ( $p = 0.3038$ ). Drugim riječima, BCC, SCC i ostali nemelanomski karcinomi se približno podjednako pojavljuju u oba spola.



Slika 12. Učestalost patohistološkog tipa karcinoma obzirom na spol

### 8.6.2. Razlika u pojavnosti PH subtipa obzirom na spol

Na osnovi patohistološke varijante pojedinog tipa karcinoma utvrđeno je kako je kod muškaraca najčešća varijanta bazocelularnog karcinoma, solidni tip, a kod žena infiltrativni tip. Prosječna dob muškaraca s navedenom dijagnozom je 75.26 godina, a žena 76.50 godina. Najčešća varijanta planocelularnog karcinoma kod muškaraca i žena je invazivni tip karcinoma te je ova skupina pacijenata prosječno 5.2 godine starija od onih s dijagnozom BCC-a.



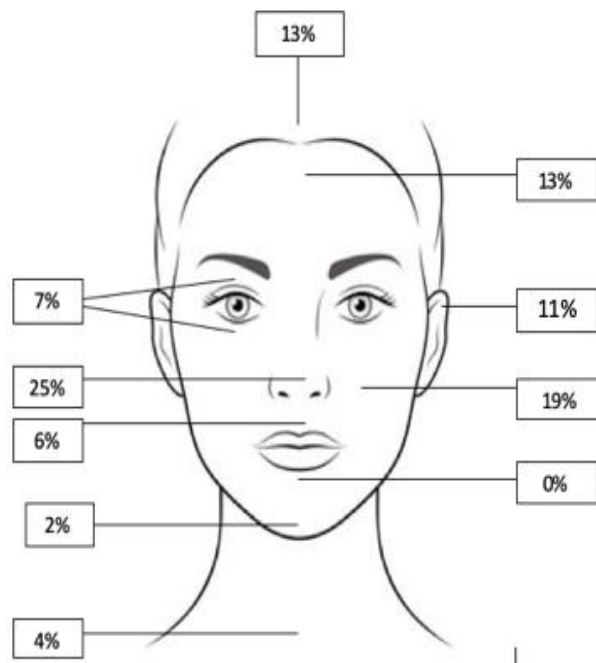
Tablica 4. Učestalost PH varijante pojedinog karcinoma obzirom na spol

PH tip	PH subtip	Spol	N	Dob (Pros.)	SD-dob	N(%)	p
BCC	Solidni tip	M	38	75.26	9.97	10	0.332
		Ž	30	70.17	9.48	8	
	Infiltrativni tip	M	27	73.22	11.20	7	0.257
		Ž	36	76.50	10.53	10	
	Superficialni tip	M	26	73.77	10.61	7	0.890
		Ž	27	72.78	11.35	7	
SCC	Invazivni tip	M	30	78.70	7.07	8	0.083
		Ž	18	82.17	6.39	5	
	In situ	M	12	76.00	12.48	3	0.564
		Ž	15	78.27	6.58	4	

$\chi^2$  test

### 8.7. Anatomska distribucija PH tipa

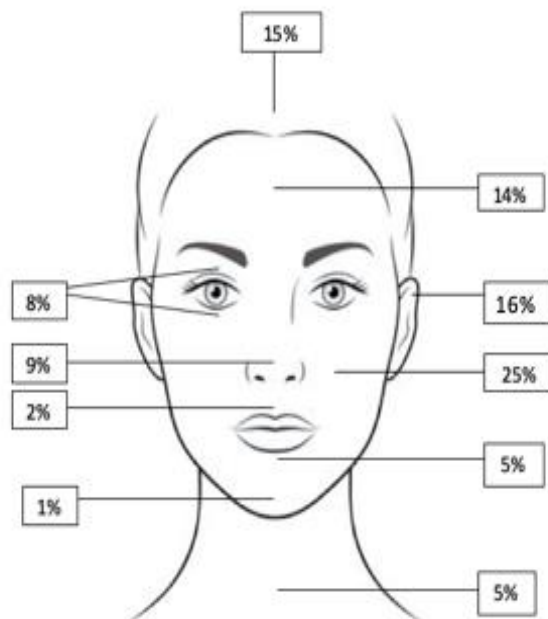
Anatomska distribucija najčešćih nemelanomskih kožnih karcinoma maksilofacijalne regije prikazana je na slici 13 i 14. Obzirom na anatomske podjedinice maksilofacijalne regije, postoji razlika u pojavnosti određenog tipa karcinoma. Nos je najčešće sijelo bazocelularnog karcinoma s 25% pojavnosti. Analiza pokazuje kako je infiltrativna varijanta bazocelularnog karcinoma češća na nosu s 6% pojavnosti. Planocelularni karcinom se češće javlja na obrazu s 25% pojavnosti, od kojih 12% slučajeva čini *in situ* varijanta. Karcinomi koji su pridruženi grupi "Ostali" ne pokazuju razliku u pojavnosti na određenim lokalizacijama.



Slika 13. Učestalost Bazocelularnog karcinoma obzirom na lokalizaciju

Tablica 5. Učestalost Bazocelularnog karcinoma obzirom na lokalizaciju

Lokalizacija	N	%
Nos	68	25
Obraz	52	19
Frontalno	36	13
Vlasište	35	13
Uho	29	11
Periokularno	20	7
Koža gornje usne	15	6
Vrat	10	4
Brada	5	2
Koža donje usne	1	0



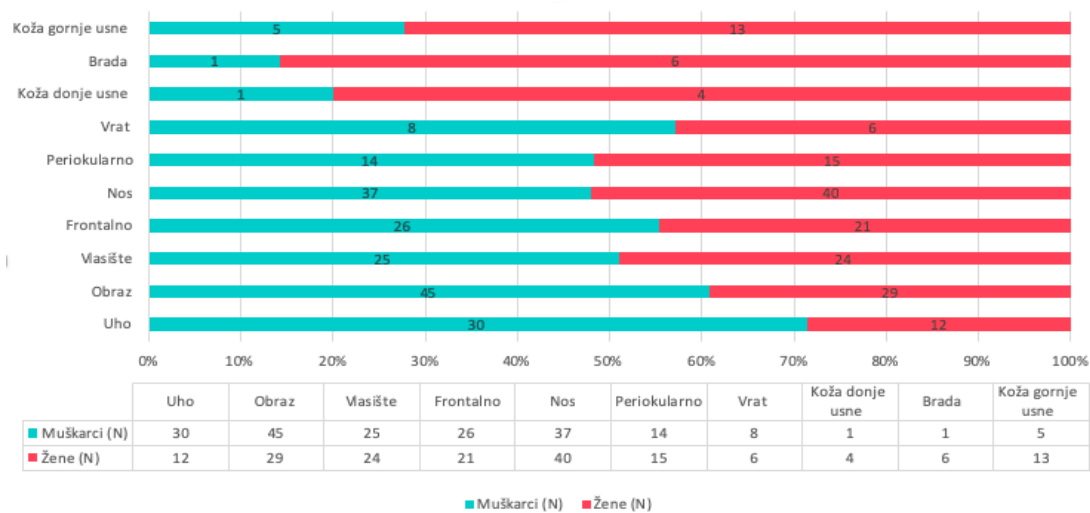
Slika 14. Učestalost Planocelularnog karcinoma obzirom na lokalizaciju

Tablica 6. Učestalost Planocelularnog karcinoma obzirom na lokalizaciju

Lokalizacija	N	%
Obraz	23	25
Uho	15	16
Vlasište	14	15
Frontalno	13	14
Nos	8	9
Periokularno	7	8
Koža donje usne	4	5
Vrat	4	5
Koža gornje usne	2	2
Brada	1	1

## 8.8. Raspodjela karcinoma po anatomskim podjedinicama obzirom na spol

Na slici 15 vidljiva je raspodjela pojavnosti karcinoma s obzirom na anatomsku lokalizaciju i spol. Utvrđena je statistički značajna razlika u pojavnosti nemelanomskih kožnih karcinoma na određenim anatomskim podjedinicama maksilofacijalne regije između muškaraca i žena ( $p=0.022$ ). Vrat, obraz i uho su lokacije koje bilježe najveće razlike između dvaju spolova s predominacijom incidencije karcinoma kod muškarca.



Slika 15. Raspodjela karcinoma po anatomskim podjedinicama obzirom na spol

## 8.9. Adekvatnost rubova nakon kirurške ekscizije

Od ukupnog broja dokazanih karcinoma  $N=371$ , zabilježeno je ukupno 36 recidiva (10%). Adekvatnost rubova je temeljena na PH dijagnozi i ovisi o tipu i veličini ekscidiranog karcinoma. U ovom radu, rubovi su označeni kao pozitivni ukoliko lezije nakon ekscizije dopiru do barem 1 ruba, te je posebno naznačeno ako su udaljene manje od 1 mm. Negativni rubovi su označeni ukoliko je kirurška ekscizija adekvatna i niti jedan od rubova nije zahvaćen

ostatnim karcinomom. Posebno je navedeno ako je udaljenost od ruba veća od 3 mm. Suspektne rubove su oni kod kojih je lezija bila udaljena između 1 i 3 mm.

Tablica 7. Pojavnost recidiva obzirom na adekvatnost kirurškog ruba karcinoma

	(N) PTH karcinom	(N) Recidiv
Negativan rub	253	18
Pozitivan rub	38	8
< 1 mm	22	3
1-3 mm	35	6
> 3 mm	17	1

Od ukupnog broja karcinoma, 6 ih je klasificirano kao rezidualni tumor.

### 8.10. Povezanost pozitivne baze nakon kirurške ekscizije i recidiva karcinoma

Nakon totalne kirurške ekscizije koja je rezultirala negativnom bazom tumora, ne uzimajući u obzir adekvatnost rubova, pojavilo se ukupno 27 recidiva (7,2%), dok se kod inkompletne kirurške ekscizije koja je rezultirala s pozitivnom bazom tumora pojavilo 9 recidiva (2,4%). Na navedenom primjeru nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti recidiva u odnosu na adekvatno odstranjene baze tumora ( $p^*=0.072$ ). Prekid praćenja pacijenata, koje mora biti minimalno godinu dana, u vrijeme pisanja ovog rada, je razlog navedenom rezultatu.

Tablica 8. Povezanost pozitivne baze nakon kirurške ekscizije i recidiva karcinoma

	Recidivi		Ukupno (N)
	Da (N)	Ne (N)	
Pozitivna baza nakon ekscizije (N)	9	47	56
Negativna baza nakon ekscizije (N)	27	288	315
Ukupno (N)	36	335	371

\*Fisherov egzaktni test

### 8.11. Prosječna veličina karcinoma obzirom na PH tip

Od ukupnog broja karcinoma, 66 lezija je ekscidirano kao kožni isječak u kojem nije točno određena veličina samog tumora. Ostalim lezijama je uzeta u obzir najduža mjera. Lezije planocelularnih karcinoma su prosječno 1.8 puta veće od lezija bazocelularnog karcinoma.

Tablica 9. Prosječna veličina karcinoma

<b>PTH tip karcinoma</b>	<b>Prosječna veličina / cm</b>
BCC	0,75
PCC	1,36
Ostali	1,11

## 9. Rasprava

Ovim istraživačkim radom utvrđen je broj najčešćih nemelanomskih karcinoma kože maksilofacijalne regije, kirurški liječenih na Klinici za Maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Rijeka, u razdoblju od 1 godine. Rad je ograničen na maksilofacijalnu regiju kao dominirajuću u pojavnosti nemelanomskih karcinoma, obzirom na rizičan čimbenik fotoekspozicije područja što potvrđuju i mnogi autori (1,3,10,11,23).

Broj provedenih studija, sličnih ovom istraživanju, u svijetu je ograničen, osobito zato što nedovoljan broj njih analizira incidenciju i anatomsku distribuciju s obzirom na histološki tip i subtip karcinoma te uzimaju u obzir cijelu površinu tijela, što ovdje nije slučaj. Uzevši u obzir ovakvo limitiranje, rezultati su relevantni samo u okviru promatranja maksilofacijalne regije.

U razdoblju od 1 godine, utvrđeno je da muškarci i žene imaju podjednako učestalo pojavljivanje kožnih karcinoma (51% slučajeva čine muškarci, a 49% žene). Iste rezultate navodi i studija provedena od strane Orkića i sur. u Osijeku na godišnjoj razini (45). Usporedbom podataka s retrospektivom studijom provedenom na razini cijele RH tijekom 3-godišnjeg perioda (1. siječnja 2003.-31. prosinca 2005.) u kojoj je zabilježeno ukupno 9479

slučajeva nemelanomskog karcinoma kože udio muškaraca iznosio je 49% dok je udio žena iznosio 51% (46). Minimalna razlika u omjeru između dvije studije može se pripisati veličini uzorka, uzimajući u obzir da povećanjem uzorka dobivamo preciznije omjere u ukupnoj populaciji.

Ovim istraživanjem utvrđeno je da bazocelularni karcinom čini 2/3 svih slučajeva dok manji dio čini planocelularni karcinom, navedeno potvrđuju i drugi autori (27,39-41). Prema referentnim radovima, incidencija navedenih karcinoma raste s porastom dobi (33-35,47). Tako je u ovoj studiji prosječna dob pacijenata s dijagnozom BCC-a 75 godina, dok su u slučaju dijagnoze SCC-a, pacijenti u prosjeku 5.2 godine stariji prilikom dijagnoze. Prosječna dob muškaraca s invazivnim oblikom SCC-a je bila 78.70, a prosječna dob žena 82. 17 godina. Za razliku od naših rezultata, Scrivener i sur. izvještavaju o nešto mlađim pacijentima u Sjedinjenim Američkim Državama, s dijagnozom BCC-a, kojima je prosječna dob bila 68 godina (48).

Teško je napraviti rigorozne usporedbe u pojavnosti pojedinih patohistoloških subtipova, uglavnom zato što se definicije i klasifikacije pojedinih karcinoma razlikuju od jedne studije do druge (28, 48, 49) . Patohistološki nalazi uzoraka uključenih u ovo istraživanje posebno razlikuju nodularnu i solidnu varijantu BCC-a dok druge europske i američke studije klasificiraju oba subtipa zajedno kao nodularni oblik (45, 47-49). U našem ispitivanom uzorku, najčešće varijante BCC-a bile su solidna u 25% slučajeva, zatim slijede infiltrativna u 23% i superficijalna u 20% slučajeva. Za usporedbu, studija Nedved-a i suradnika, koji su ispitali usuglašenost kliničara u klasifikaciji subtipova BCC-a na uzorku od 100 pacijenta, navodi upravo nodularnu varijantu kao najčešću (48% slučajeva) te slijede infiltrativna (22% slučajeva) i superficijalna (17% slučajeva). Utvrdili su i kako je prilikom dijagnoze istih većina dermatopatologa bila

usuglašena, te nije bilo većih odstupanja u definitivnoj dijagnozi (49). Zbog nedosljednosti kriterija i nomenklatura u ostalim studijama navode se ne jednoznačni rezultati, stoga je potreban pojednostavljen sustav klasifikacije koji će poboljšati preciznost dijagnoze i olakšati kliničarima praćenje epidemioloških trendova.

Američka Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (NCNN od engl. National Comprehensive Cancer Network) dijeli nemelanomske karcinome kože na nisko i visokorizične u kontekstu nastanka recidiva (40). Između ostalih, jedan od čimbenika koji utječe na tu podjelu je anatomska lokalizacija, neovisna o veličini tumora. U referentnim radovima najčešće lokalizacije maligne kožne neoplazme su glava i vrat (45-49). Proučavajući anatomske jedinice maksilofacijalne regije, ovom studijom je dokazano, da je najčešća lokalizacija BCC-a nos (25%), s dominantnom infiltrativnom varijantom. Isti postotak pojavnosti pokazuje SCC na obrazu, s dominantnom *in situ* varijantom. Obzirom da infiltrativna varijanta, zbog nastanka na H zoni lica, spada u visokorizične karcinome s agresivnijim tijekom bolesti, naši rezultati su u skladu s drugim studijama. Tako primjerice Scrivener i sur. navode predominantno pojavljivanje visokorizičnih karcinoma na nosu, pri čemu ističu morfeiformnu varijantu koja također pripada visokorizičnoj skupini zajedno sa sklerozirajućim, mikronodularnim i bazoskvamoznim varijantama (48). Za razliku od BCC-a, *in situ* varijante SCC-a koje nastaju na fotoeksponiranoj koži H zone lica, pokazuju manje agresivan tijek te rjeđe metastaziranje ( u 5% slučajeva) (9). Osim navedenog, u ovom je radu utvrđeno kako muškarci imaju statistički značajno ( $p=0.022$ ) češću pojavnost karcinoma na predjelu vrata, uha i obraza. Navedeno se može objasniti činjenicom da su kod žena spomenute anatomske lokacije prekrivene kosom te su time manje izložene direktnom UV sunčevom zračenju, stoga žene imaju značajno manju pojavnost karcinoma na navedenim lokacijama.



Uz već navedene karakteristike i sama veličina tumora utječe na procjenu rizika od pojave recidiva i metastaziranja (45,47). U populaciji obuhvaćenoj ovom studijom, SCC je u prosjeku bio 1.8 puta većeg promjera od BCC-a. Kako navode Que i sur., SCC veći od 2 cm ima dvostruko veći rizik od recidiviranja i trostruko veći rizik za razvoj regionalnih i udaljenih metastaza (30).

Kako bi se utvrdila pojavnost recidiva karcinoma, preporučuje se praćenje pacijenata barem 5 godina od nastanka primarne lezije. Rezultati referentnih studija pokazuju da 96% SCC-a i 82% BCC-a rezultira recidivima u navedenom periodu (50). Kako je u vrijeme pisanja ovog rada, za većinu pacijenata prošlo manje od godinu dana od nastanka primarne lezije, procjenu pojavnosti recidiva nije moguće točno utvrditi te je potrebno revidirati navedene podatke nakon barem godinu dana.

## 10. Zaključci

1. Nemelanomski karcinomi kože maksilofacijalne regije se podjednako pojavljuju kod muškaraca i kod žena.
2. Bazocelularni karcinom čini 2/3 slučajeva, dok manji dio čini dijagnoza planocelularnog karcinoma.
3. Pacijenti s dijagnozom SCC-a su u prosjeku 5.2 godine stariji od pacijenata s dijagnozom BCC-a.
4. Incidencija karcinoma raste s godinama života, a eksponencijalni rast je vidljiv od 50.-60. godine za žene i muškarce. Između 80. i 90. godine, vidljiv je nastavak rasta incidencije kod muškaraca, dok se udio žena smanjuje. Nakon navedenog perioda incidencija pada neovisno o spolu.
5. Najčešći subtipovi BCC-a su solidni, infiltrativni te superficijalni subtip.
6. Visokorizični subtipovi BCC-a se pojavljuju na dominantno fotoeksponiranim područjima maksilofacijalne regije poput nosa.
7. Najčešći subtipovi SCC-a su *in situ* karcinom i invazivni subtip.
8. Najčešće sjelo SCC-a je obraz pacijenata s dominantnim *in situ* subtipom.
9. Promatrajući spolne razlike s obzirom na lokalizaciju karcinoma, vrat, obraz i uho su češće zahvaćeni kod muškarca nego kod žena.
10. Lezije SCC-a su u prosjeku 1.8 puta veće od lezija BCC-a. Navedeno govori u prilog njihovom agresivnijem tijeku i bržoj progresiji.
11. Potrebno je praćenje pacijenata minimalno godinu dana od kirurškog odstranjenja tumora, kako bi se utvrdila povezanost između neadekvatne ekscizije i rizika za recidiv.

## 11. Sažetak

**Cilj istraživanja:** Utvrditi učestalost i karakteristike nemelanomskih kožnih karcinoma maksilofacijalne regije.

**Ispitanici i metode:** Retrospektivnom studijom su, uvidom u IBIS sustav, obuhvaćeni ispitanici stariji od 18 godina, kod kojih je na Klinici za Maksilofacijalnu kirurgiju KBC-a Rijeka, u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2021., ekscidiran i PH analizom potvrđen nemelanomski karcinom kože maksilofacijalne regije. Iz navedenih PH dijagnoza su zabilježeni osnovni podaci o pacijentima (dob, spol, godište) te podaci o analiziranom karcinomu (veličina, lokalizacija, tip, subtip...) koji su statistički obrađeni i uspoređivani sa sličnim provedenim studijama u svijetu i RH.

**Rezultati:** U analiziranoj skupini pacijenata, utvrđeno je da muškarci i žene podjednako obolijevaju od kožnih nemelanomskih karcinoma (51%:49%, u korist muškaraca). Kao najčešća dijagnoza, ističe se bazocelularni karcinom koji čini 2/3 svih slučajeva, dok manji dio čini dijagnoza planocelularnog i ostalih karcinoma (poput adneksalnih karcinoma). Incidencija navedenih dijagnoza počinje rasti između 50. i 60. godine života, bez obzira na spol te ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti pojedinog tipa karcinoma, obzirom na spol. Skupina pacijenata s dijagnozom SCC-a je starija od skupine s dijagnozom BCC-a (za prosječno 5.2 god.). BCC se češće pojavljuje na nosu (25%) s predominacijom agresivnih subtipova (infiltrativna varijanta), dok se SCC (in situ varijanta) češće pojavljuje na obrazu (25%) u odnosu na ostale anatomske podjedinice glave i vrata. Utvrđena je statistički značajna razlika u pojavnosti karcinoma na anatomskim lokalizacijama obzirom na spol ( $p= 0.022$ ), pa tako muškarci imaju veći broj novotvorina na vratu, uhu i obrazu u odnosu na žene.

**Zaključci:** Nemelanomski kožni karcinomi su podjednako česti kod muškaraca i kod žena. Dijagnoza BCC-a je češća od dijagnoze SCC-a. Bazaliomi se češće pojavljuju na nosu, a spinaliomi na obrazu. Muškarci imaju veću incidenciju karcinoma na vratu, uhu i obrazu od žena.

## 12. Summary

**Objectives:** To determine the frequency and characteristics of non-melanoma skin cancers of the maxillofacial region.

**Patients and methods:** The retrospective study was conducted, with an insight into the IBIS system, on a clinical sample of patients, over the age of 18 who were treated at the Clinic for Maxillofacial Surgery of the Clinical Hospital Centre Rijeka, in the period from January 1, 2021. to December 31, 2021. From the pathohistological diagnoses, basic data of patients (such as age, sex and date of birth) and data of the analyzed cancers (such as size, location, type, subtype etc.) were recorded and statistically processed. The results obtained were compared with similar studies in the world and the Republic of Croatia.

**Results:** In the analyzed group of patients, it was found that men and women alike suffer from non-melanoma skin cancers (51% : 49%, in favor of men). The most common diagnosis is basal cell carcinoma, which accounts for 2/3 of all cases, while a smaller part is the diagnosis of squamous cell and other cancers (such as adnexal carcinomas). The incidence of these diagnoses begins to increase between 50 and 60 years of age, regardless of gender and there is no statistically significant difference in the incidence of each type of cancer depending on gender. The group of patients diagnosed with SCC is older than the group diagnosed with BCC (by average of 5.2 years). BCC occurs more frequently on the nose (25% of cases) with a predominance of aggressive subtypes (infiltrative variant), while SCC (in situ variant) occurs more frequently on the cheek (25%) compared to other anatomical subunits of the head and neck. There was statistically significant difference in the incidence of cancer at certain anatomical sites according to gender ( $p= 0.022$ ), so men have a higher incidence of tumors on the neck, ear and cheek compared to women

**Conclusions:** NMSC are equally common in men and women. A diagnosis of BCC is more common than a diagnosis of SCC. Basaliomas are more common on the nose and spinaliomas on the cheeks. Men have a higher incidence of cancer of the neck, ear and cheek than women.

### 13. Literatura

1. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012;5(1):3-10. doi:10.4103/0974-2077.94323
2. Pašić A. Maligni epidermalni tumori. U: Lipozenčić J, i sur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2008. Str. 540-558.
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *The British journal of dermatology.* 2012; 166(5):1069–1080. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
4. de Grujil FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *Journal of photochemistry and photobiology B.* 2001;63(1-3): 19–27. doi:10.1016/s1011-1344(01)00199-3
5. Lipozenčić J. Uloga kože, razvitak kože, pregled građe i funkcija kože. U: Lipozenčić J, i sur, ur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 5-9.
6. Jurić-Lekić G. Kožni sustav U: Sadler TW, ur. *Langmanova medicinska embriologija.* Zagreb: Školska knjiga; 2008. str. 337-40.
7. Roberts WE. Skin type classification systems old and new. *Dermatologic clinics.* 2009;27(4):529–viii. doi.10.1016/j.det.2009.08.006
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1): 57–70. doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9
9. Puizina-Ivić N. Definicija tumora i karcinogeneza. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. *Dermatološka onkologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 11-26.
10. Boukamp P. Pathogenesis of nonmelanoma skin cancer. U: Dummer R, Pittelkow MR, Iwatsuki K, Green A, Elwan NM, ur. *Skin Cancer-A World-Wide Perspective.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. Str.45-7. doi:10.1007/978-3-642-05072- 5\_2.1

11. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of photochemistry and photobiology B*. 2001;63(1-3):8–18. doi:10.1016/s1011-1344(01)00198-1
12. Dobrić I. Maligni tumori mekih tkiva i krvnih žila. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 77-83.
13. Pašić A, Lončarić D. Maligni epidermalni tumori. Maligni mezenhimalni tumori kože. U: Lipozenčić J i sur, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 661-686.
14. Göppner D, Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *Journal of skin cancer*. 2011; 650258. doi.10.1155/2011/650258
15. Kostović K (2010) Procjena djelotvornosti lokalne fotodinamičke terapije u bolesnika s površinskim bazaliomom pomoću Ki-67, bcl-2, p53 i p63. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu
16. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *International journal of cancer*. 2007;121(9):2105–2108. doi:10.1002/ijc.22952
17. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2005;353(21):2262–2269. doi:10.1056/NEJMra044151
18. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg*. 2012;38(10):1622–1630. doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02520.x
19. Lukšić I, i sur. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2019. str. 156-211.



20. Dourmishev L A, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian dermatology online journal*. 2013;4(1):12–17. doi:10.4103/2229-5178.105456
21. Haddock ES, Cohen PR. Fibroepithelioma of Pinkus Revisited. *Dermatology and therapy*. 2016;6(3):347–362. doi:10.1007/s13555-016-0123-8
22. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Research*. 2016;5, F1000 Faculty Rev-184. doi:10.12688/f1000research.7597.1
23. Krišto, M. (2020). Dijagnostika i liječenje nemelanomskih zloćudnih tumora kože. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Pristupljeno: 10. Travnja, 2022 dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:916905>
24. Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *The Journal of investigative dermatology*. 2012;132(10):2386–2394. doi:10.1038/jid.2012.172
25. Radoš J. Patohistološka dijagnostika i značenje kliničkohistološke korelacije u dermatološkoj onkologiji. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 219-230.
26. Kauvar AN, Cronin T, Jr, Roenigk R, Hruza G, Bennett R, American Society for Dermatologic Surgery. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 2015;41(5):550–571. doi:10.1097/DSS.0000000000000296
27. Viola KV, Jhaveri MB, Soulos PR, Turner RB, Tolpinrud WL, Doshi D, Gross CP. Mohs micrographic surgery and surgical excision for nonmelanoma skin cancer treatment in the

Medicare population. *Archives of dermatology*. 2012;148(4):473–477.

doi:10.1001/archdermatol.2011.2456

28. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *The Lancet. Oncology*.

2012;9(12):1149–1156. doi:10.1016/S1470-2045(08)70260-2

29. Celić R, Lipozenčić J. Carcinoma basocellulare. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur.

Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 54-61.

30. Que S, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

2018;78(2):237–247. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.059

31. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012.

*Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(6):957–966.

doi:10.1016/j.jaad.2012.11.037

32. Celić R. Carcinoma spinocellulare. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 61-74.

33. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(5 Pt 1):774–778.

doi:10.1016/s0190-9622(08)81509-5

34. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than

40 years. *JAMA*. 2005;294(6):681–690. doi:10.1001/jama.294.6.681

35. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *The Australasian journal of dermatology*. 2015;56(4):258–267. doi:10.1111/ajd.12282
36. Shimizu I, Cruz A, Chang KH, Dufresne RG. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 2011;37(10):1394–1411. doi:10.1111/j.1524-4725.2011.02088.x
37. Neagu TP, Țigliș M, Botezatu D, Enache V, Cobilinschi CO, Vâlcea-Precup MS, GrinȚescu IM. Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2017;58(1):33–40.
38. Ogita A, Ansai SI. What Is a Solitary Keratoacanthoma? A Benign Follicular Neoplasm, Frequently Associated with Squamous Cell Carcinoma. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(10):1848. doi:10.3390/diagnostics11101848
39. Pašić A, Celić D, Lipozenčić, Čeović R, Ledić-Drvar D (2009). Maligni epidermalni tumori kože. U: Lipozenčić J, Pašić A i sur. *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada. Str: 51-76.
40. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2017;10(4):37–46.
41. Metchnikoff C, Mully T, Singer JP, Golden JA, Arron ST. The 7th edition AJCC staging system for cutaneous squamous cell carcinoma accurately predicts risk of recurrence for heart and lung transplant recipients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):829–835. doi:10.1016/j.jaad.2012.01.010

42. Hunt JP, Florell SR, Buchmann LO. Rare skin malignancies of the head and neck: a review. *Facial plastic surgery : FPS*. 2013;29(5):389–393. doi:10.1055/s-0033-1353379
43. Kyllo RL, Brady KL, Hurst EA. Sebaceous carcinoma: review of the literature. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 2015;41(1):1–15. doi:10.1097/DSS.0000000000000152
44. Fattahi TT. An overview of facial aesthetic units. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1207-11
45. Ž. Orkić, D. Puntarić, E. Puntarić, I. Puntarić, D. Vidosavljević, V. Gvozdić, D. Mayer  
Učestalost i karakteristike pojavnosti malignih neoplazmi kože glave i vrata stanovnika Osječko-baranjske županije u razdoblju od 2004. do 2012. godine. *Acta Med Croatica* [Internet]. [citirano: 28.travnja 2022.]; 69 (2015) 15-24. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/216128>
46. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, izvješća (2015) [Internet]. Zagreb; 2016. [citirano: 28.travnja 2022.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/Bilten-2014\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/Bilten-2014_final.pdf)
47. Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta dermato-venereologica*. 2011;91(1):24–30. doi:10.2340/00015555-1009
48. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *The British journal of dermatology*. 2002;147(1):41–47. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04804.x
49. Nedved D, Tonkovic-Capin V, Hunt E, Zaidi N, Kucenic MJ, Graves JJ, Fraga GR. Diagnostic concordance rates in the subtyping of basal cell carcinoma by different

dermatopathologists. *Journal of cutaneous pathology*. 2014;41(1):9–13.

[doi:10.1111/cup.12256](https://doi.org/10.1111/cup.12256)

50. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch. Dermatol.* 2000;136:1524–30.

## **14. Životopis**

### **OPĆI PODACI:**

**Ime i prezime:** Sara Gudelj

**Datum rođenja:** 27. veljače 1996.

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Ciottina 7, 51 000 Rijeka

**E-mail:** s.gudelj96@gmail.com

### **OBRAZOVANJE:**

2002.- 2010. - Osnovna škola "Mejaši" u Splitu

2010.- 2014. - Klasična gimnazija u Zagrebu

2014.- 2016. - Prirodoslovno-matematički fakultet u Splitu

2016. - 2022. - Medicinski fakultet sveučilišta u Rijeci

### **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Cambridge međunarodni certifikat B2 razine poznavanje engleskog jezika

A.1.1. razina poznavanja španjolskog jezika

Poznavanje talijanskog jezika

**OSTALO:**

-Objavljen rad pod naslovom: Challenges in the diagnosis of mandible metastasis: a case report u časopisu Medicina Fluminensis, dostupan na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/398653>

### ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

**Predmet:** istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

**Učestalost i karakteristike nemelanomskih kožnih karcinoma maksilofacijalne regije**

**Glavni istraživač:** Sara Gudelj

**Mentor:** prof.dr.sc. Margita Belušić-Gobić, dr.med.

**Mjesto istraživanja:** KBC Rijeka, Klinika za maksilofacijalnu kirurgiju

**Pregledani dokumenti:**

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnice Klinike za maksilofacijalnu kirurgiju
- Suglasnost mentorice

**PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO**  
**SJEDNICA ODRŽANA: 26. svibnja 2022.**

**NA SJEDNICI SUDJELOVALI:**

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.  
prof.dr.sc. Iva Sorta-Bilajac Turina, dr.med., univ.mag.med.  
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.  
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.  
prof.prim.dr.sc. Miranda Muhvić Urek, dr.med.dent.  
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/51  
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 26. svibnja 2022.

**Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:**  
Zamjenik Predsjednice povjerenstva  
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

