

Alena FURDOVÁ
Pavína JUSTUSOVÁ
Kristína HORKOVIČOVÁ

MALÍGNE NÁDORY
MIHALNÍC A VNÚTORNÉHO
KÚTIKA OKA



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

**Táto učebnica vyšla s podporou grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy,
výskumu a športu Slovenskej republiky prostredníctvom grantu KEGA 008UK - 4/2014**

© doc. Mgr. MUDr. Alena Furdová, PhD., MPH

MUDr. Pavlína Justusová

MUDr. Kristína Horkovičová

Klinika oftalmológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, 2016

Recenzenti: prof. MUDr. Zoltán Oláh, DrSc, emeritný profesor
doc. MUDr. Vladimír Krásnik, PhD.

Za odbornú stránku tejto publikácie zodpovedajú autori.

ISBN 978-80-223-4072-4

Obsah

Vysvetlivky, zoznam skratiek	5
ÚVOD	6
1 ANATOMICKÉ POZNÁMKY.....	7
1.1 Mihalnice - štruktúra	7
1.1.1 Svaly mihalníc	9
1.1.2 Žľazy mihalníc.....	10
1.1.3 Cievne zásobenie mihalníc.....	10
1.2 Funkcia mihalníc.....	12
1.3 Diagnostika	13
1.4 Zmeny postavenia mihalníc	16
1.5 Premalígne zmeny	19
2 EPIDEMIOLOGIA NÁDOROV MIHALNÍC	21
3 KLASIFIKÁCIA NÁDOROV MIHALNÍC	24
4 ROZDELENIE MALÍGNÝCH NÁDOROV MIHALNÍC	26
4.1 Nemelanómové malígne nádory mihalníc.....	26
4.1.1 Bazocelulárny karcinóm.....	26
4.1.2 Spinocelulárny karcinóm	35
4.1.3 Sebaceózny karcinóm	36
4.1.4 Kaposiho sarkóm	38
4.1.5 Karcinóm z Merkelových buniek	38
4.1.6 Lymfómy.....	39
4.1.7 Iné zriedkavé nádory mihalníc	43
4.2 Melanómové malígne nádory mihalníc	44
4.2.1 Malígne melanóm	44
4.3 Nádory spojovky infiltrujúce mihalnicu.....	47
4.3.1 Pigmentové (melanocytové) nádory	50
4.3.2 Nepigmentované (nemelanocytové) nádory spojovky	53
4.3.3 Nepigmentované malígne nádory vychádzajúce zo spojovky	54
4.4 Malígne nádory mihalníc v detskom veku.....	56
5 LIEČBA	57
5.1 Chirurgická liečba	57

5.1.1	Chirurgická excízia	57
5.1.2	Rekonštrukcia defektov v čiastočnej hrúbke mihalnice.....	58
5.1.3	Rekonštrukcia defektov v celej hrúbke mihalnice.....	59
5.1.4	Exenterácia orbity	61
5.1.5	Kazuistiky exenterácie očnice pre bazocelulárny karcinóm	61
5.2	Rádioterapia	70
5.2.1	Brachyterapia.....	71
5.2.2	Brachyterapia HDR ¹⁹² Ir pre bazocelulárny karcinóm	71
5.3	Iné možnosti liečby – kryoterapia, fotodynamická liečba, chemoterapia	76
5.3.1	Chemoterapia.....	77
ZÁVER.....		79
Zoznam obrázkov		80
Zoznam tabuliek		83
Zoznam grafov.....		84
Literatúra		85

Vysvetlivky, zoznam skratiek

a.	- arteria, tepna
AIDS	- Aquired Immunodeficiency Syndrom, získaný imunodeficientný syndróm
AJCC	- American Joint Commitee on Cancer
BCC	- basal cell carcinoma, bazocelulárny karcinóm
CT	- computed tomography, počítačová tomografia
DLBCL	- diffuse large B-cell lymphoma, difúzny veľkobunkový lymfóm B-bunkového pôvodu
DNA	- deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina
G	- grade, vyzretosť
HDR	- high dose rate, vysoký dávkový príkon
HL	- Hodgkin lymphoma
LF UK	- Lekárska fakulta Univerzity Komenského
M	- metastases, metastázy
m.	- musculus, sval
MALT	- mucosa associated lymphoid tissue, slizničný typ lymfómu
MCL	- mantle cell lymphoma, lymfóm z plášťových buniek
MeV	- megaelectron volt
MRI	- magnetic resonance imaging, zobrazovanie magnetickou rezonanciou
N	- nodi, lymfatické uzliny
n.	- nervus, nerv
NCZI	- Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	- non-Hodgkin lymphoma
OÚSA	- Onkologický ústav sv. Alžbety
PDT	- photodynamic therapy, fotodynamická liečba
pT	- tumor podľa patologickej klasifikácie
rr	- ramí, vetvy
R	- reziduálny tumor po liečbe
SCC	- squamous cell carcinoma, spinocelulárny (skvamocelulárny) karcinóm
SGC	- sebaceous gland carcinoma, karcinóm z mazových žliaz
T	- tumor
TNM	- Tumor, Nodulus, Metastasis – typ klasifikácie
UICC	- Union for International Cancer Control
UN	- Univerzitná nemocnica
UVA	- ultraviolet A, ultrafialové žiarenie A
UVB	- ultraviolet B, ultrafialové žiarenie B
UVC	- ultraviolet C, ultrafialové žiarenie C

ÚVOD

Problematika malígnych nádorov mihalníc a vnútorného kútika oka u dospelých zahŕňa širokú oblasť nádorov. Cieľom našej práce je zhrnúť poznatky o malígnych nádoroch mihalníc, ktoré predstavujú klinicky, histopatologicky i z hľadiska terapeutických postupov a prognózy veľmi rôznorodú skupinu ochorení.

Po úvodných anatomických poznámkach opisujeme epidemiológiu, klasifikáciu, rozdelenie na jednotlivé histologické podtypy, diagnostiku a liečbu. Malígne nádory mihalníc najčastejšie vychádzajú z kože. Z epidemiologických ukazovateľov vyplýva klinický význam diagnostiky a liečby týchto ochorení. Ich incidencia v našej populácii neustále narastá.

Medzi nádormi jednoznačne prevažuje bazocelulárny karcinóm, a preto mu venujeme aj väčšiu pozornosť. Agresívnejšími typmi sú spinocelulárny karcinóm a sebaceózny karcinóm. Malígny melanóm je zriedkavejší, no takisto sa vyskytuje v našej populácii a následky pre pacienta, najmä pri neskornej diagnostike a liečbe, sú prognosticky závažné. Menšiu pozornosť sme venovali zriedkavejšie sa vyskytujúcim nádorom, metastázam iných nádorov do mihalníc a malígnym nádorom mihalníc u detí.

Definitívnu diagnózu malígneho nádoru je možné stanoviť histologickým vyšetrením po chirurgickej excízii afekcie klinicky podozrivej z malígnej povahy. Liečba je vo väčšine prípadov chirurgická. Dôležité je tumor excidovať kompletne, čo je často nasledované nutnosťou použiť postupy plastickej chirurgie a prekryť vzniknutý defekt kožným lalokom či kožným transplantátom. V prípadoch prerastania nádoru do orbity môže byť nutnosťou až exenterácia orbity, ktorá je mutilujúcim výkonom. Rádioterapia je zriedkavo jedinou liečebnou metódou, častejšie však používame adjuvantnú rádioterapiu, či brachyterapiu. Fotodynamická liečba je novšou liečebnou modalitou, lokalizácia nádorov na koži je výhodnou indikáciou pre jednoduchú aplikáciu fotosenzibilizátora. Najnovšie sa zavádza v liečbe bazaliómov aj chemoterapia.

Pre študentov pregraduálneho aj postgraduálneho štúdia uvádzame prehľad problematiky malígnych nádorov mihalníc na základe našich klinických skúsenosti s liečbou týchto závažných ochorení.

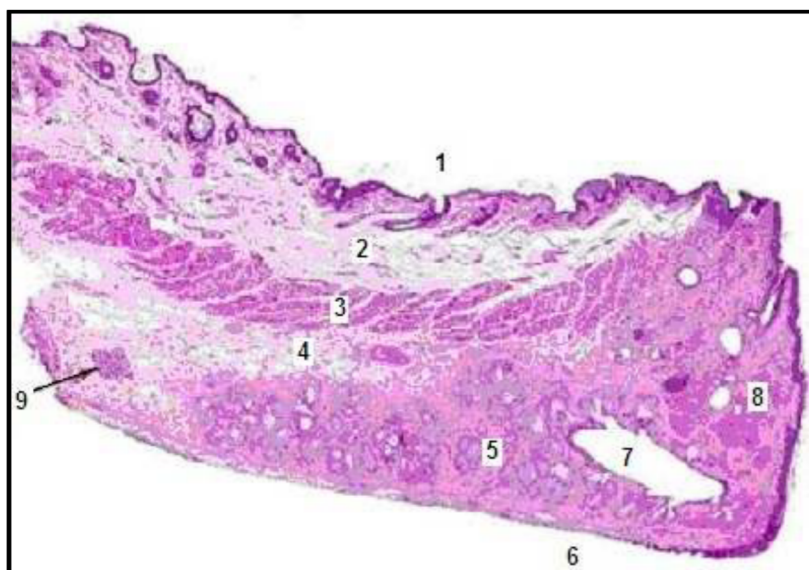
1 ANATOMICKÉ POZNÁMKY

Mihalnice sú sploštené útvary sféricky prehnuté podľa zakrivenia očnej gule. Horná a dolná mihalnica uzatvárajú medzi sebou asi 6-10 mm širokú mihalnicovú štrbinu. Okraj hornej mihalnice pri pohľade dopredu fyziologicky prekrýva asi 1/6 hornej časti rohovky, dolná mihalnica sa dotýka okraja limbu. Mihalnica pozostáva zo štyroch histologických vrstiev (koža, m. orbicularis oculi, tarsus a conjunctiva palpebralis) a z dvoch chirurgických vrstiev (predná lamela a zadná lamela). Koža a m. orbicularis tvoria funkčnú jednotku známu ako predná lamela mihalnice. Zadnú lamelu tvoria tarsus a tesne adherujúca spojovka. Hoci tieto zložky sú v rozdielnych vrstvách, funkčne sú jednotné.

Mihalnice uzatvárajú *mihalnicovú* (očnú) *štrbinu*. U novorodenca má rozmery v priemere 16,5 x 4 mm, u detí 20,5 – 23 x 7,5 – 8,5 mm, u mládeže 24 – 24,5 x 9 mm a u dospelých 27 x 9,5 mm. Horná a dolná mihalnica vytvárajú *vonkajší* a *vnútorný* kútik oka. Mihalnice pri žmurknutí rozotierajú slzy po povrchu očnej gule, počas spánku (kedy je mihalnicová štrbina uzatvorená) chránia povrch pred vysychaním. Pri nepriaznivých vplyvoch (dráždiacich rohovku) sa mihalnicová štrbina reflektoricky až "krčovite" uzatvára.

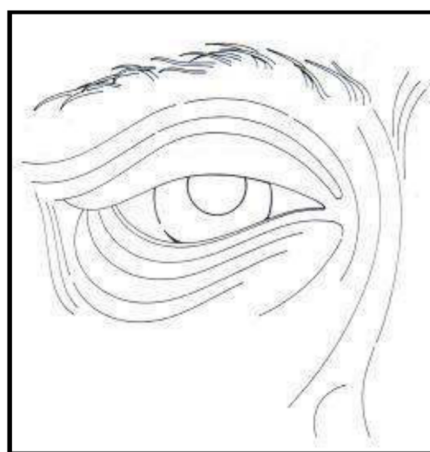
1.1 Mihalnice - štruktúra

Mihalnice – horná a dolná (*Palpebrum superior et inferior*) - základom pohyblivosti mihalníc – žmurkania je kruhový **mimický sval** tváre (*m. orbicularis oculi*), zásobený lícnym nervom (*n. facialis*). Tvar mihalníc určuje "kostra" – väzivovo-chrupavková platnička: horný a dolný *tarsus* (**tarsus superior at inferior**). Medzi okrajom horného a dolného tarzu a okrajom kostenej očné je väzivo (*septum orbitale*), ktoré zabraňuje "vypadnutiu" tukového väziva z orbity. Na okraj horného tarzu a na jej prednú plochu sa upínajú šľachy dvíhača – vôľou ovládaného priečne pruhovaného svalu (*m. levator palpebrae superioris*) spolu s hladkým svalom (*m. tarsalis Mülleri*). Povrch mihalníc (*facies anterior*) kryje jemná koža. Na ich zadnej ploche privrátenej k očnej guli (*facies posterior*) je sliznica – **spojovka** (*tunica conjunctiva*). Spojovkou presvitajú kolmo na okraj mihalníc orientované mazové, tzv. **Meibomové žľazy**. Ich vývody sú na okraji mihalníc. Na okraji kože pri prechode do sliznice sa na mihalniciach nachádzajú tvrdé chlpy – **riasy** (*ciliae*). Chránia oko pred padnutím cudzích teliesok, lietajúcim hmyzom a pod. Pri ich koreni sú mazové (tzv. *Zeissove*) žľazy. Nad očnicou tvrdé chlpy vytvárajú ochranu, tzv. supercilium.



Obr. 1 Histologická štruktúra hornej mihalnice: povrch kože (1), tuk a fascia (2), m. orbicularis oculi (3), aponeuróza levátoru (4), tarsus (5), spojovka (6), duktus Meibomskej žľazy (7), Mollove žľazy (8), prídavné Wolfringove slzné žľazy

Mihalnice sú zložené z viacerých vrstiev – zhora je to vrstva kože, ktorá je jednou z najtenších v tele a má 1 mm v oblasti preorbitálneho septa a tarzálnej platničky (obr. 1). Vďaka tomu, že táto koža je taká tenká, má nadmernú elasticitu a pri žmurkaní musí mihalnica prekonávať len malý odpor. Nielen koža je tenká, ale aj podkožné tkanivo je na tomto mieste chabé. Preto má periorbitálna oblasť veľkú tendenciu k opuchom po traume tváre. Periorbitálna koža so svojou veľkou voľnosťou vytvára dynamické línie, keď sa mihalnice otvárajú a zatvárajú.



Obr. 2 Langerove línie (podľa Borodic, Townsend, 1994)

Langerove línie reprezentujú prirodzený sled malých prehybov, ktoré sa objavujú počas periorbitálnych a tvárových pohybov. Tieto línie vykresľujú miesta minimálnej tenzie a často bývajú zvýraznené u starších pacientov v dôsledku zvýšenej uvoľnenosti spojivového tkaniva. Tieto línie sú dôležité z praktického hľadiska, pretože reprezentujú miesta, kde sa chirurgické rezy hoja pod najmenším napätím a s najmenšími kontraktúrami. Rezy, ktoré idú priečne cez tieto dynamické línie, môžu mať za dôsledok väčšiu tenziu pri uzatváraní rany s možným objavením sa hypertrofickej jazvy. V niektorých situáciách vážnejšie hypertrofické jazvenie, ktoré sa vytvorí v mieste antagonistickom oproti dynamickým líniam, môže zahŕňať nielen kožu, ale aj hlbšie štruktúry, ako je orbitálne septum, a výsledkom môže byť prirastenie tarzálnej platničky k očnej štrbine. Veľmi hrubé, hlboké jazvy zahŕňajúce hornú mihalnicu môžu spôsobiť trakčný lagofthalmus (obr. 2).

Voľný okraj mihalnice prechádza vpredu do limbus palpebralis anterior (používa sa aj názov margo mihalnice). V tomto mieste na prechode kože do sliznice vyrastajú tvrdé chlpy - riasy (cília) v 3-4 radoch. Kostrou mihalnice je platnička z tuhého, plst'ovito prepleteného väziva - tarsus. Horný tarsus je väčší, v najširšom mieste má vertikálny rozmer 10-12 mm, šírka dolného tarzu je polovičná. Uprostred šírky mihalnice je tarsus superior vysoký okolo 10 mm, tarsus inferior 5 mm. Najdôležitejšou funkčnou časťou hornej mihalnice je záhyb hornej mihalnice. Je vytvorený z pripojenia aponeurózy levátoru na kožu, ktoré je za normálnych okolností 8-10 mm nad líniou rias. Konfigurácia a pozícia záhybu mihalnice udáva polohu aponeurózy levátoru, a tým je rozhodujúca aj pre funkciu levátoru. Na oboch okrajoch sa tarsus zužuje a pripája sa ku kostiam očnice pomocou ligamentum palpebrae mediale et laterale. Úlohou ligamentu je udržať mihalnicu napnutú v horizontálnom smere tak, aby kopírovali zakrivenie bulbu. Ligamentum mediale sa upína v blízkosti saccus lacrimalis, preto akákoľvek manipulácia v tejto lokalizácii je spojená s rizikom poranenia odvodných slzných ciest.

1.1.1 Svaly mihalnic

Na horný tarsus sa zhora upína aponeuróza m. levator palpebrae superioris a hladký sval m. tarsalis superior (synonymum m. orbitalis Mulleri). Do tarzálnej platničky dolnej mihalnice sa upína slabší m. tarsalis inferior. Úlohou Mullerovho svalu je tlačiť obsah orbity spolu s očným bulbom dopredu, preto pri jeho poruche vzniká enofthalmus ako súčasť Hornerovho triasu. Dolný tarzálny sval pracuje ako retraktor dolnej mihalnice. Tarzálne svaly inervované sympatikom majú za úlohu udržať tonus mihalnice a normálnu šírku očnej štrbiny.

Preto nachádzame ptosis palpebrae pri poruche sympatikovej inervácie. Na druhej strane pri totálnej paréze m. levator palpebrae superioris pacient nevie očnú štrbinu ani pootvoriť, pretože samotný tonus mm. tarsales na to nestačí.

Uzáver očnej štrbiny zaisťuje priečne pruhovaný mimický sval m. orbicularis oculi, jediný sval v oftalmológii, ktorý je inervovaný n. facialis. Musculus orbicularis oculi má 3 časti- pretarzálnu, preseptálnu a orbitálnu. Pretarzálna a preseptálna zložka svalu sú spravidla využívané pri mimovôľovom žmurkaní, orbitálna časť svalu má schopnosť vyvinúť podstatnú silu pri úsilnom žmurkaní. Počas bežného zatvorenia oka má tenzia, vyvinutá orbikulárnym svalom, tendenciu rozšíriť saccus lacrimalis a nasávať slzy zo slzného jazierka do saccus lacrimalis. Počas otvárania oka saccus kolabuje, preto slzy tečú nadol do slzného nosného ductu a smerom von do meatus inferior nasi. Pri poškodení n. facialis je však musculus orbicularis nefunkčný jedine pri periférnej paréze nervu, pri centrálnej paréze je vďaka kríženiu nervových vlákien zachovaná funkcia mimických svalov v hornej a strednej časti tváre. Lagofthalmus z dysfunkcie svalu môže byť rôzne veľký, od sotva viditeľného až po nedovieranie mihalníc aj niekoľko milimetrov. Môže vzniknúť aj ektropium s everziou slzného bodu a slzením.

1.1.2 **Žľazy mihalníc**

Na voľnom okraji mihalnice ústia mazové žľazy, glandulae tarsales Meibomi. Vidíme ich pri pohľade na spojovku, kde presvitajú v podobe tmavších prúžkov, kolmých na okraj mihalnice. Pri koreni rias sú Zeissove mazové žľazy.

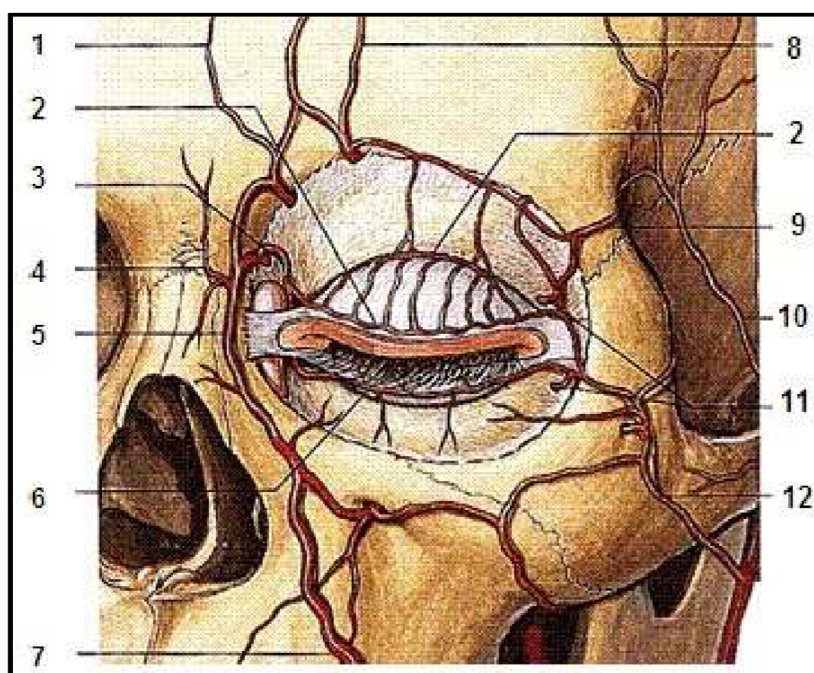
Pozdĺž orbitálnych okrajov tarzálnych platničiek sa nachádzajú Wolfringove žľazy, ktoré patria medzi sekréčne slzotvorné orgány. V palpebrálnej spojovke sa nachádzajú tiež Mollove potné žľazy a bunky tvoriace mucín.

1.1.3 **Cievne zásobenie mihalníc**

Na hornej aj dolnej mihalnici je hustá artériovenózna sieť nachádzajúca sa na prednej ploche tarzov. Cievne zásobenie periorbitálnej oblasti pochádza z povodia a. carotis interna a aj z povodia a. carotis externa. Samotné mihalnice sú predeľujúcim miestom, kde sa spájajú obe hlavné artérie hlavy, a periorbitálna oblasť dostáva krv z oboch týchto cirkulácií. Vďaka tomuto bohatému prekrveniu je hojenie mihalníc mimoriadne dobré a pri chirurgických zákrokoch je možné využiť postupy, ktoré by v iných lokalizáciách viedli k nekróze.

Artérie

Hlavná zásobujúca tepna oka – arteria ophtalmica, je prvou intrakraniálnou vetvou arteria carotis interna a vstupuje do očnice cez canalis opticus. Z arteria ophtalmica odstupujú arteriae palpebrales mediales zásobujúce mediálnu stranu hornej i dolnej mihalnice. Anastomozujú s rami palpebrales laterales, ktoré odstupujú z arteria lacrimalis (priama vetva z arteria ophtalmica). Spojením mediálnych a laterálnych tepien vznikne arcus palpebralis superior a arcus palpebralis inferior, prebiehajúci spravidla medzi snopcami m.orbicularis oculi (obr. 3).



Obr. 3 Artériové zásobenie mihalníc: a. supratrochlearis (1), arcus palpebralis superior (2), a. palpebralis medialis (3), a. dorsalis nasi (4), a. angularis (5), arcus palpebralis inferior (6), a. facialis (7), a. supraorbitalis (8), orbitálna vetva a. temporalis superficialis (9), a. temporalis superficialis (10), rr. palpebrales laterales (11), a. transversa faciei (12)

Vény

Žily mihalníc odvádzajú krv do žíl očnice a do žíl čela a tváre. Vena ophtalmica superior má priebeh a vetvenie zodpovedajúce priebehu a vetveniu arteria ophtalmica. Z očnice vedie krv cez fissura orbitalis superior a ústi do sinus cavernosus. Vena ophtalmica inferior prebieha po spodnej strane očnice, vystupuje z nej cez fissura orbitalis inferior do fossa pterygopalatina a ústi do plexus pterygoideus. Má spojky s hlbokými žilami tváre a v očnici s vetvami arteria ophtalmica superior.

Lymfatická drenáž

Lymfatické cievy tvoria sieť pred tarzálnymi platničkami i retrotarzálne. Odtok lymfy ide z mediálnych častí mihalníc lymfatickými cievami tváre do nodi submandibulares, z laterálnych častí do nodi parotidei. Spojky odvádzajú lymfu aj do lymfatických ciev orbity, ktoré odtekajú do fossa pterygopalatina a do fossa infratemporalis a odtiaľ do nodi cervicales profundi superiores.

Inervácia mihalníc

Senzitívna inervácia periorbitálnej oblasti pochádza z nervus trigeminus. Mihalnice sú inervované prvými dvoma z jeho vetiev. Prvá vetva, nervus ophtalmicus, sa v hornej časti orbity delí trifurkáciou na vetvy nervus lacrimalis, nervus nasociliaris a nervus frontalis. Nervus nasociliaris vchádza do očnej gule zo zadnej strany a inervuje senzitívne očné guľu. Nazálna časť nasociliárneho nervu inervuje inferomediálnu časť periorbitálnej oblasti. Nervus frontalis vychádza cez foramen supraorbitale do strednej časti hornej mihalnice a čela. Nervus lacrimalis senzitívne zásobuje superolaterálnu časť periorbitálnej oblasti.

Druhá vetva trigeminu, nervus maxillaris, vychádza z orbity cez foramen infraorbitale a je to hlavný senzitívny nerv dolnej mihalnice. Jeho ďalšie vetvy inervujú inferolaterálnu časť periorbitálnej oblasti.

I keď nervus trigeminus je hlavným senzitívnym nervom orbity a oka, pozorovania ukazujú, že aferentná časť autonómneho nervového systému je alternatívnou cestou inervácie pre túto oblasť. To môže mať dôležitý klinický význam pre liečbu periokulárnych bolestivých syndrómov.

Motorická inervácia

M. orbicularis oculi je inervovaný prostredníctvom n. facialis. Inervácia m. levator palpebrae superioris z n. oculomotorius odstupuje v orbite. Mm. tarsales sú inervované sympatikom z plexus caroticus internus a z plexus ophtalmicus. Plexy sa nachádzajú pozdĺž ciev.

1.2 Funkcia mihalníc

Mihalnice umožňujú

1. chrániť očné guľu reflexným uzatváraním štrbiny (žmurkaním) – 10 až 20 x/ min. Žmurknutie môže byť vyvolané aj ako reflex na dotyk, silné svetlo atď.;

2. udržať fyziologické podmienky v spojovkovom vaku rozotieraním slzného filmu na povrchu očnej gule a produkciou Meibomových žliaz (ktorých výlučok je súčasťou slzného filmu).

1.3 Diagnostika

Mihalnice sú dobre prístupné aspexii a palpácii. Anamnestickými údajmi získavame od pacienta informácie, z ktorých je dôležitá najmä dĺžka trvania afekcie.

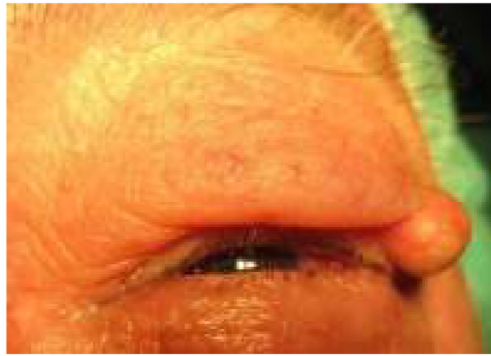
Anamnéza

Rýchly priebeh choroby hovorí pri nádoroch skôr o malignite. Dôležité sú aj eventuálne lokálne zmeny či celkové prejavy predpokladaného ochorenia. Pacienti s mnohopočetnými sebaceóznymi tumormi (sebaceózny adenóm a sebaceózny karcinóm) môžu mať aj viscerálne malignity, zvlášť gastrointestinálneho traktu. Nevyhnutnou súčasťou anamnézy je i otázka o genetickej záťaži. Pri diagnostickej rozvahe nám pomáhajú údaje ako je vek na začiatku ťažkostí, rýchlosť progresie, bolesť, krvácanie, sekrécia a iné. Vzhľadom na postupnú senzorickú adaptáciu nespôsobujú často ani kozmeticky veľmi nápadné zmeny tváre žiadne funkčné ťažkosti.

Aspexia

Najprv si všímame celú tvár, posudzujeme stranovú asymetriu. Pre posúdenie zmien je vhodné vyžiadať si staršie fotografie, najlepšie rodinné - neprofesionálne, kde je pacient častejšie zachytený v prirodzenej situácii.

Aspexiou mihalníc hodnotíme ich polohu, ktorá určuje šírku očnej štrbiny. Očné štrbiny sú za normálnych okolností symetrické, u indoeurópskej rasy horizontálne orientované, horná mihalnica kryje hornú štvrtinu rohovky a dolná dosahuje k limbu. Určitá asymetria v šírke štrbín je možná i bez prítomnosti patologickej afekcie, je spôsobená stranovo asymetrickou tonizáciou tarzálnych svalov. Stav je potom celý život nemenný. Vždy je potrebné vylúčiť ptózu pri zápalovom či nádorovom postihnutí hornej mihalnice. Okrem poklesu mihalnice v celej šírke je možná aj tzv. esovitá deformácia, ktorá je spôsobená afekciami vo vonkajšej či vnútornej polovici hornej mihalnice. Príčinou sú jednak procesy v mihalnici (zápaly, dermoidy, neurofibróm), jednak patológia slznej žľazy. Zmenu môže spôsobiť aj iné, napr. tukové ložisko (obr. 4).

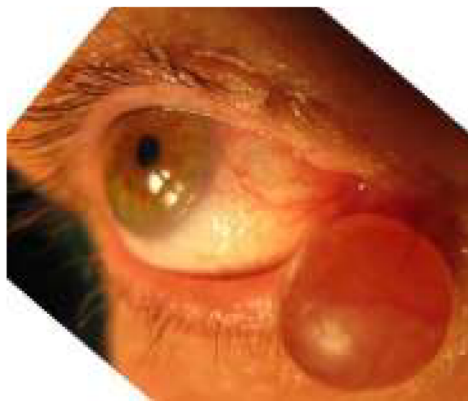


Obr. 4 Lipóm hornej mihalnice (foto - A. Furdová)

Od pravej ptózy je potrebné odlišiť pseudoptózu pri poklese mihalnice jej vlastnou hmotnosťou, napríklad pri edéme či tumore, a zdanlivou ptózou pri enoftalme alebo pri jednostrannej deviácii bulbu nadol (fyziologický súhyb hornej mihalnice s bulbom). Na mihalniciach okrem polohy určujeme aj postavenie okrajov. Za normálnych okolností je okraj mihalníc priložený k bulbu, vďaka čomu slzný bod nasáva slzy zo slzného jazierka.

Ďalej si všímame opuchy, farebné zmeny mihalníc. Je potrebné odlišiť farebné zmeny pri alergii, zápale a nádore. Pri alergickej reakcii sú mihalnice začervenané, opuchnuté, prípadne i zhrubnuté či šupinaté. Subjektívne je prítomné svrbenie. Zápal mihalnice môže byť pôvodu bakteriálneho (chalazion) či vírusového (herpes simplex, herpes zoster). Hyperpigmentácia horných mihalníc môže byť prítomná i u pacientov s endokrinnou orbitopatiou pri hypertyreóze (Jelinekov príznak).

Niektoré nádorové zmeny môžu mať aj cystický tvar (obr. 5), vždy musíme jednoznačne určiť charakter nádoru. Z benígnych nádorov spôsobuje farebné zmeny hemangióm (obr. 6) a lymfangióm, pričom afekcia v mihalnici môže byť len prednou časťou väčšieho nádoru ukrytého v orbite.



Obr. 5 Cysta dolnej mihalnice (foto - A. Furdová)

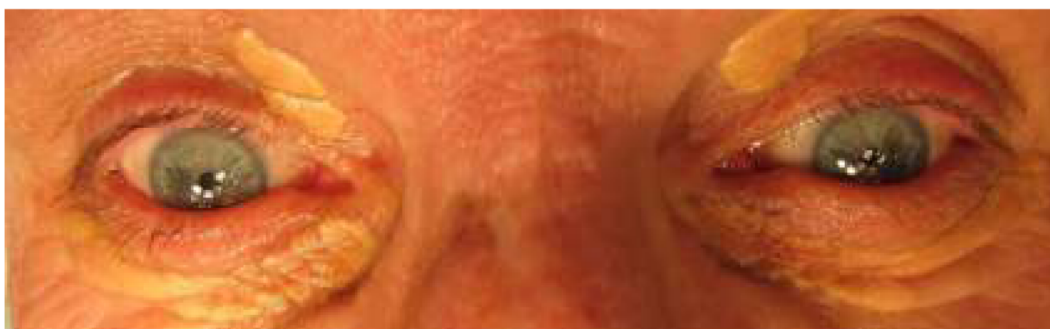
Niektoré maligne nádory vyvolávajú farebné zmeny na mihalniciach zakrvácaním do nádoru. Väčšinou sa tieto nádory vyskytujú u detí, a to leukemické infiltráty či metastázy neuroblastómu, ktoré vytvárajú typický vzhľad periorbitálnych ekchymóz nazvaný aj „mývalie oči“.



Obr. 6 Hemangióm na okraji hornej mihalnice po everzii (foto – A. Furdová)

Palpácia

Palpáciou zisťujeme rezistencie, ich charakter, pohyblivosť voči spodine, ohraničenie a eventuálnu palpačnú citlivosť. Solídne tumory sú na pohmat tuhé, ak sú rýchlo rastúce či perineurálne sa šíriace, je prítomná i bolesťivosť. Vždy posudzujeme aj farbu ložiska (obr. 7).



Obr. 7 Xantelasma bilaterálne na hornej aj dolnej mihalnici (foto – A. Furdová)

Vyšetrovacie metódy oftalmológa

Vyšetrením štrbinovou lampou (biomikroskopia) určíme rozsah ochorenia. Fotodokumentácia je základom pri pozorovaní progresie ochorenia, ale aj zaznamenaní možných recidív v jazve po odstránení nádoru a podobne.

Nadstavbové vyšetrovacie metódy v spolupráci s inými pracoviskami

Pri podozrení na infiltráciu očnice je potrebné CT a MRI vyšetrenie.

CT vyšetrenie orbity sa robí v rezoch axiálnych (v transverzálnej rovine) a v koronárnych (vo frontálnej rovine). Získame tým prehľad nielen o veľkosti, ale aj o vzťahu patologickej afekcie k jednotlivým štruktúram očnice, hlavne k zrakovému nervu. Pri použití kontrastnej látky získame informácie aj o mäkkotkanivových zložkách očnice, napríklad o cievnom zásobení tumorózných afekcií. CT je najvhodnejším vyšetrením na posúdenie skeletu.

MRI vyšetrenie orbity umožňuje získať početné informácie o veľkosti, ale aj o substráte nádoru, o cievnom zásobení a dokonca i o metabolickej aktivite. Hodnotenie nálezov je zložitejšie a vyžaduje spoluprácu s rádiológom.

Histologické vyšetrenie

Definitívna diagnostika nádoru sa stanoví histopatologickým vyšetrením excidovaného nádoru. Histologické metódy sú založené na mikroskopickom vyšetrení fixovaného tkaniva. Pre svetelnomikroskopické vyšetrenie musia byť vzorky fixované v 10 % formalíne a pre vyšetrenie elektrónovým mikroskopom v glutaraldehyde.

Rýchla peroperačná biopsia sa vyšetruje zo zmrazených nefixovaných tkanív a má veľký význam pri zisťovaní novej infiltrácie resekčných okrajov nádorovým tkanivom.

Podstatné pre histologickú diagnózu sú morfológické vlastnosti vyšetrovanej vzorky. Benígne nádory majú vzhľad podobný normálnemu tkanivu, zatiaľ čo malígne sú charakteristické nedostatočnou diferenciáciou, anapláziou a bunkovými atypiami.

1.4 Zmeny postavenia mihalníc

Zmeny postavenia mihalníc môžu byť v súvislosti s rozvojom nádorového ochorenia mihalníc, ale aj následkom operačných výkonov.

1. Ptosis palpebrae superioris (pokles hornej mihalnice) môže byť vrodená alebo získaná, jednostranná alebo obojstranná, čiastočná až úplná, resp. môže ísť o "pseudoptózu".

a/ **Vrodená** ptóza (*ptosis adnata*) je zásadne obojstranná a je následkom vrodenej hypo- až aplázie m. levator palpebrae superioris alebo apláziou v krajine jadier okohybných nerovov v medzmozgu. Vyskytuje sa dedične.

b/ **Získaná** ptóza je obvyčajne jednostranná. Býva súčasťou parézy alebo paralýzy n. oculomotorius, je súčasťou Claude-Bernard-Hornerovho syndromu (ptosis, miosis, enophthalmus) alebo vzniká v dôsledku úrazov. Výskyt bilaterálny môže byť napr. pri myasthenia gravis a dystrophia myotonica. Ptosis sympathica vzniká stratou tonusu m. tarsalis (Mülleri) pri ochrnutí krčného sympatiku.

Príznaky: pokles hornej mihalnice vyvolá akoby *ospalý* vzhľad pacienta. Aby mohol vidieť, pacient drží hlavu v *záklone*. Mihalnice sa snažia dvíhať auxiliárnym m. frontalis, preto na koži čela má vrásky v podobe *gotických oblúkov*. Súčasne je tarzo-orbitálna rýha *vymiznutá*.

Liečba: U neurologických ochorení liečbu riadi neurológ. Vrodené vyžadujú plastikú operáciu (skrátene úponu m. levator palp. Superioris a rôzne iné typy plastických operácií).

2. Pseudoptóza je zvyčajne jednostranná ako následok presiaknutia mihalníc pri zápaloch a nádorových procesoch, po úrazoch a pod. (obr. 8). Pre presiaknutie štruktúr mihalnice nemôže m. levator palp. superioris dvíhať mihalnicu.



Obr. 8 Pokles hornej mihalnice vpravo pre lymfómové ochorenie očnice (foto – A. Furdová)

3. Blepharospasmus vzniká spastickým až kŕčovitým zatváraním mihalnicovej štrbiny (pri zápaloch predného segmentu očnej guľe alebo po úrazoch). Často je súčasťou geriatrických zmien. Ak na prednom segmente nezistíme žiadne zmeny, ide o "esenciálny blefarospazmus". Liečba: Esenciálny blepharospasmus vyžaduje neurochirurgický zásah. Najnovšie sa využívajú preparáty s botulotoxínom. Vyskytuje sa u pacientov s malígnymi nádormi mihalníc, ktoré prerastajú na povrch oka.

4. Entropium a ectropium

Ide o najčastejšie sa vyskytujúce zmeny postavenia mihalníc.

4/a. Entropium je patologické postavenie mihalníc, pri ktorej sa okraj (aj s riasami) obracia proti povrchu očnej gule. Častejšie sa zistí na dolnej mihalnici. Pri pohyboch nesprávneho postavenia, resp. zmeneného postavenia mihalnice vznikajú na rohovke a na spojovke očnej guli defekty (erózie) epitelu.

Entropium môže byť:

- a/ *spastické* (**entropium spasticum**) – vzniká pri spazme m. orbicularis (častejšie na dolnej mihalnici) osôb vo vyššom veku.
- b/ *senilné* (**entropium senile**) – vzniká u starších ľudí následkom úbytku retrobulbárneho tuku alebo pri porušení rovnováhy medzi napnutím tarzo-orbitálnej fascie a mihalnicového zvierača.
- c/ *jazvovité* (**entropium cicatricosum**) – vzniká v dôsledku jazvovitej kontrakcie tarzálnej spojovky (a tarzu) po poleptaní resp. ako súčasť 3. a 4. štádia trachómu (typicky na hornej mihalnici).

Liečbou je plastická operácia. V naliehavých prípadoch a v predoperačnom období môžeme nesprávne postavenie mihalnice dočasne korigovať náplastou, stav si vyžaduje aplikáciu lubrikačných a epitelizačných gélov, mastí.

4/b. Ectropium – odvrátenie (odstávanie) mihalníc od povrchu očnej gule. Klinické príznaky sú: epifora, chronická konjunktivitída, pri rozsiahlejšom a dlhotrvajúcom ektropiu pre nedostatočné krytie povrch rohovky vysychá a následne exulceruje. Veľmi často sa stretávame u pacientov s malígnymi nádormi dolnej mihalnice s ektropiom najmä v nasálnej tretine mihalnice.

Ektropium delíme na:

- a/ *spastické* (**ectropium spasticum**) vzniká často u detí a mladistvých pre spazmus m. orbicularis oculi.
- b/ *senilné* (**ectropium senile**) je len na dolnej mihalnici a je výrazom stareckej ochablosti svalovej vrstvy a kože.
- c/ *jazvovité* (**ectropium cicatricosum**) je následkom poranenia (najmä poleptania), vredov, gangrény, ekzémových reakcií, nádorov ale aj chirurgických zásahov na mihalniciach a v ich okolí.
- d/ *paralytické* (**ectropium paralyticum**) sa vyskytuje na dolnej mihalnici a je svalového pôvodu alebo prejavom periférnej obrny n. facialis (pri otitis media, úrazoch, meningitíde a i.).

Liečba spočíva v ochrane povrchu oka pred vysychaním "umelými slzami", epitelizačne pôsobiacou masťou. Vlhkou komôrkou (obväzom pomocou hodinového sklíčka) chránime povrch oka pred vysychaním. Ak konzervatívne postupy nie sú dostačujúce, je nutné uzavrieť mihalnicovú štrbinu dočasným zošitím (blefarorafia). Definívne riešenie je plastická operácia.

5. Lagophthalmus je porucha postavenia mihalníc, kedy pri zatvorení mihalnicovej štrbiny ostáva časť povrchu (spojovky očnej gule a rohovky) nekrytá. Tým sa poruší slzný film a rozotieranie slz. Slzy sa vyparujú resp. vytečú zo spojkového vaku, nekrytá časť povrchu oka vysychá a vznikajú defekty epitelu. Príčinou sú skrátene, deformované mihalnice (po úrazoch, vredoch), ďalej pri zväčšení alebo vysunutí očnej gule (pre vysokú myopiu, malígnu exoftalmus) a aj pri poruche citlivosti rohovky (vymiznutie rohovkového reflexu pri meningitídach, ťažkej kontúzii mozgu a pod.). Môže vzniknúť aj ako následok obrny n. facialis, dlhodobého bezvedomia a mierny stupeň zisťujeme v hlbokom spánku a počas dlhodobých operáciach v celkovej anestéze. Liečba je analogická ako pri ektrópiu. Niekedy pristupujeme k zašitiu mihalníc - tarsoraphii – (parciálnej alebo totálnej). Pri nádorových procesoch mihalníc lagofthalmus môže byť aj následkom liečby žiarením a jazvovitými zmenami po operácii.

1.5 Premalígne zmeny

Premalígnymi zmenami rozumieme zmeny, ktoré predurčujú k rozvoju malignity. Tieto zmeny je dôležité poznať, aby sme zabránili vzniku malígneho nádoru. Pravdepodobnosť malígneho zvratu v jednotlivých patologických procesoch je rôzna. Na mikroskopickú úroveň zahŕňajú morfológické zmeny v bunkách, ako je napríklad zvýšený pomer jadra k cytoplazme, pleomorfizmus buniek a jadier, zvýšená mitotická aktivita, slabá diferenciácia, prítomnosť buniek chronického zápalu.

Karcinóm in situ, alebo intraepitelová neoplázia, znamená prítomnosť cytologických rysov malignity, ktoré sú však obmedzené na epitel bez invázie cez bazálnu membránu. Jeho výskyt môže byť solitárny či multifokálny. Jeho správanie je rôzne, môže ustúpiť a vrátiť sa do normálneho stavu tkaniva, ale môže sa rozvinúť aj do invazívneho karcinómu.

Aktinická (solárna) keratóza je často viacpočetná lézia, ktorá sa vyskytuje najmä u starších ľudí na miestach exponovaných slnečnému žiareniu, v oblasti mihalníc to je veľmi časté. Môže tiež vznikať po expozícii ionizujúcemu žiareniu, po dlhodobej práci s dechtom a minerálnymi olejmi a po styku s arzénom. Makroskopicky vyzerá ako ploché, ostro

ohraničené lézie šedohnedej až červenej farby, drsného suchého povrchu, veľkosti okolo 1 centimeter. Na povrchu môže byť krytá hyperkeratotickými šupinami či krvavými chrastami. Môže sa transformovať na bazocelulárny alebo spinocelulárny karcinóm (obr. 9).

Bowenova choroba - carcinoma in situ, sa na rozdiel od aktinickej keratózy vyskytuje aj na miestach, ktoré nie sú vystavené slnečnému žiareniu. Makroskopicky vyzerá ako ostro ohraničené ložisko nerovného povrchu, pod ktorým je erodovaná nerovná spodina. Môže byť kryté chrastami alebo šupinami hnedej farby. Môže ostať v takejto podobe aj po mnohé roky, avšak takmer pravidelne prechádza do spinocelulárneho karcinómu.

Benígne nádory sa obyčajne maligne netransformujú, avšak existujú aj výnimky. Napríklad u pacienta s morbus Recklinghausen môžu prejsť neurofibrómy do sarkómov. Takisto niektoré zápaly majú sklon k premene na maligny nádor. Príkladom je vznik spinocelulárneho karcinómu v starej jazve po popálenine, čo sa nazýva aj Marjolinov vred.



Obr. 9 Cornu cutaneum na dolnej mihalnici (foto – A. Furdová)

2 EPIDEMIOLOGIA NÁDOROV MIHALNÍC

Incidencia tumorov v oblasti mihalníc v posledných rokoch narastá, tak ako narastá aj incidencia zhubných nádorov kože v iných lokalizáciách, pričom najvyšší výskyt zaznamenávame u pacientov vo veku 70-74 rokov.

Nemelanómové nádory kože sú najrozšírenejšími malignitami v kaukazskej populácii. Tvoria viac než jednu tretinu nádorových ochorení dospelých s 18-20 násobne vyšším výskytom ako malígnym melanóm. Od roku 1966 incidencia malígnych nádorov kože na Slovensku stúpa. Incidencia bazocelulárneho karcinómu vo svete sa pohybuje v rozpätí 114-726/100 000. Na Slovensku v roku 2003 bola incidencia bazocelulárneho karcinómu 69/100 000.

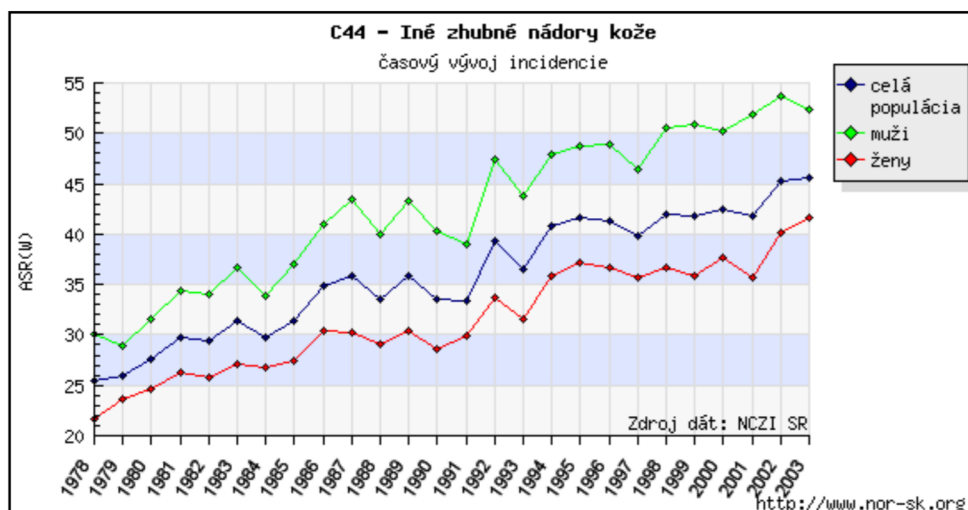
V období r.1978-2003 na Slovensku sa analyzovali údaje 67 432 pacientov s dg.C44. Incidencia sa pohybovala od 19,77 do 38,08 prípadov na 100 000 obyvateľov. Každoročne sa prejavil stúpajúci nárast o niekoľko desiatín až po hranicu 38,08 v r. 2003. Mortalita sa pohybovala okolo nuly (tab. 1). Konkrétne údaje o diagnóze C44.1 (Zhubný nádor kože mihalníc a vnútorného kútika – tretom mieste kódu hlásenia C44) sa nedajú získať.

Tab. 1 Hlásenie diagnózy C44 – Iné zhubné nádory kože, časový vývoj a mortalita v SR v r.1978-2003 (výskyt a úmrtnosť na 100 000 obyvateľov)

C44 - Iné zhubné nádory kože, T:1 <i>Časový vývoj, ASR(W)</i>													
Rok	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Incidenca	19.77	21.04	21.74	23.98	23.14	25.37	23.77	25	28.1	28.71	27.33	29.03	26.97
Mortalita	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rok	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Incidenca	26.97	31.13	28.99	32.55	35.1	33.36	32.83	33.73	34.46	34.75	33.81	36.73	38.08
Mortalita	0	0	0	0.7	0.83	0.87	0.72	0.6	0.54	0.17	0.2	0.2	0.37

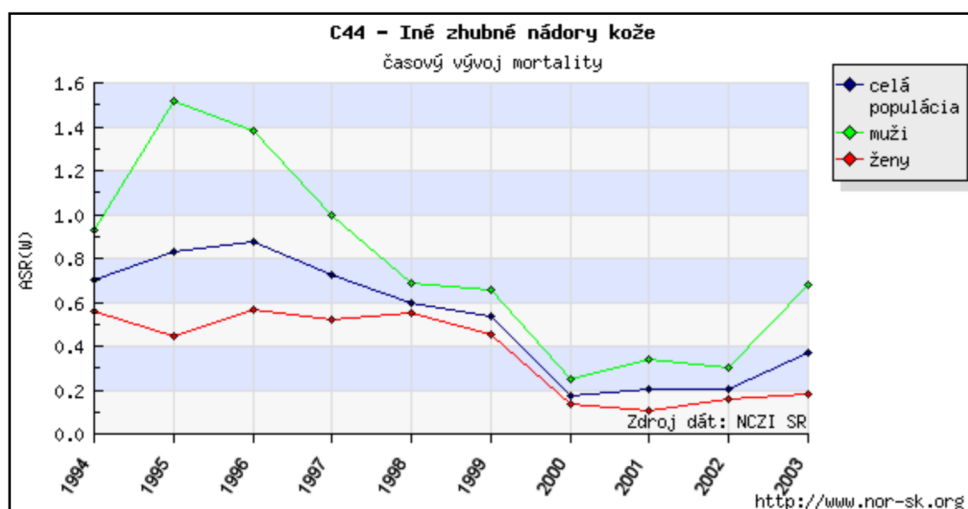
Zdroj dát: NCZI SR

Pri sledovaní časovej krivky jednotlivých hlásení zaznamenávame kontinuálne stúpajúci trend výskytu ako u mužov tak i u žien (graf 1).



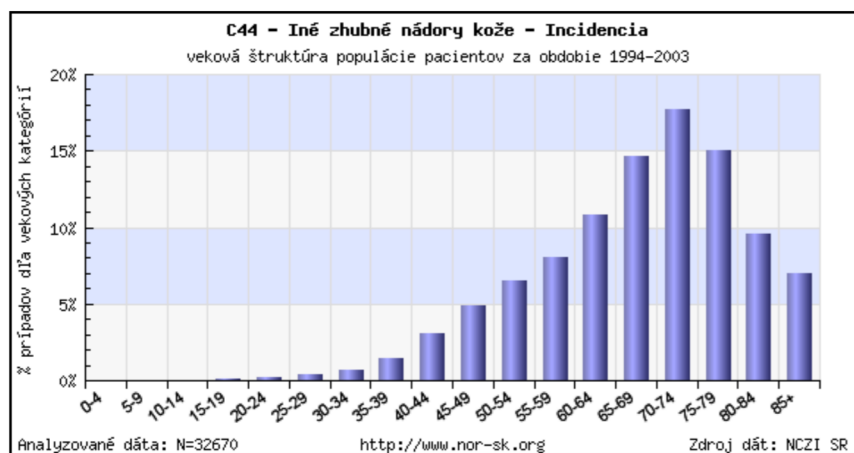
Graf 1 Iné zhubné nádory kože v SR – časový vývoj incidence podľa pohlavia v období 1978 – 2003; výskyt podľa pohlavia na 100 000 obyvateľov (podľa údajov NOR SR)

Nasledujúci graf zobrazuje časový vývoj hrubej incidence (počet nových prípadov na 100 000 osôb) pre zvolenú diagnózu v porovnaní celej populácie, populácie mužov a populácie žien (graf 2).



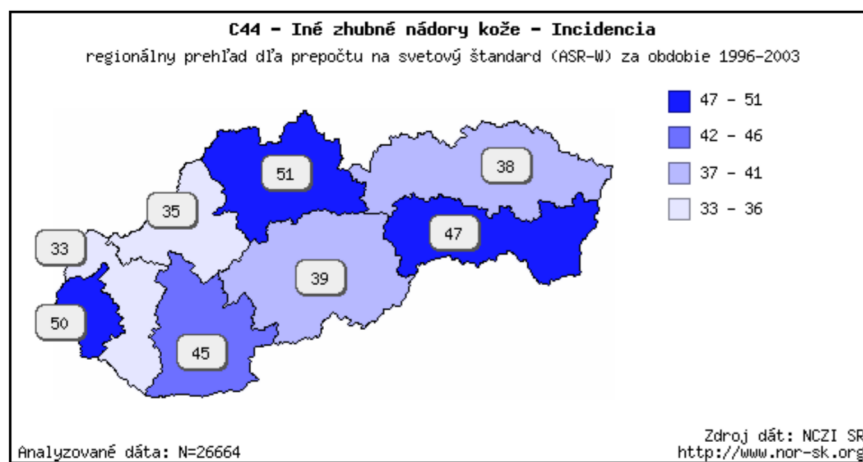
Graf 2 Iné zhubné nádory kože v SR – časový vývoj mortality v období 1994 – 2003; úmrtnosť na 100 000 obyvateľov (podľa údajov NOR SR)

Časový vývoj indexu mortalita/incidencia v období od r. 1994 do 2003 mal klesajúcu tendenciu. Celkove graf 3 zobrazuje časový vývoj indexu mortalita/incidencia (pomer počtu zomretých na diagnózu k počtu nových prípadov) pre zvolenú diagnózu v porovnaní celej populácie, populácie mužov a populácie žien.



Graf 3 Iné zhubné nádory kože v SR - veková štruktúra pacientov v období 1994 – 2003 (podľa údajov NOR SR)

Veková štruktúra pacientov poukazuje na stúpajúci trend s vekom, maximum sa zaznamenalo vo vekovej skupine 70-74 ročných. Prvé údaje o zistenom ochorení sú vo vekovej kategórii 15-19 ročných (okolo 2 %), postupne narastá výskyt až do maxima vo vekovej kategórii 70-74 ročných. Vekovo špecifická incidencia (popr. mortalita) je počet prípadov (popr. zomretých na diagnózu) na 100 000 pacientov v danej vekovej kategórii a u sledovanej diagnózy má stúpajúcu tendenciu (graf 4).



Graf 4 Iné zhubné nádory kože v SR – regionálny prehľad podľa prepočtu na ASR-W v období 1996 – 2003 (podľa údajov NOR SR)

Od r. 2000 podľa uvedených údajov sa zadávajú aj štádiá sledovaného ochorenia, ale v nízkom percente hlásení. Od r. 2001 je podiel zaradených ochorení do jednotlivých štádií viac ako 15 %, viac ako 80 % hlásených ochorení bolo v prvom štádiu ochorenia.

3 KLASIFIKÁCIA NÁDOROV MIHALNÍC

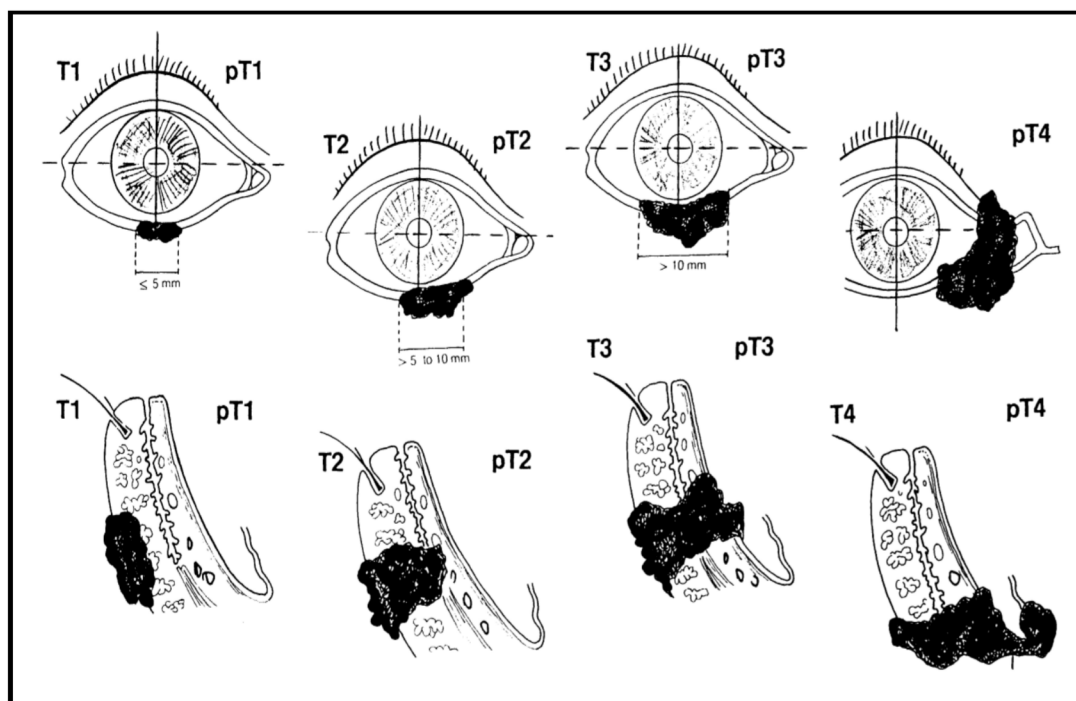
Medzi jednotlivými epibulbárnymi nádormi a nádormi mihalníc sú veľké rozdiely. Napriek tomu sa klinicky uvádzajú spoločne vzhľadom na to, že morfológicky a klinicky ich nemožno striktné oddeľovať.

Vzhľadom na dobre klinicky prístupnú lokalizáciu lézií, ktoré sú exponované noxám (slnečné žiarenie), sa malignita zachytáva v počiatkových štádiách. V praxi sa málokedy stretávame so zdrojmi metastatického rozsevu z týchto lokalizácií. Malignita týchto lézií sa pri včasnej diagnostike prejavuje skôr lokálnou agresivitou a invazivitou do okolia, čo pri snahe o kompletne odstránenie v pokročilejšom štádiu si môže vyžadovať aj komplikované plastické výkony alebo až mutilujúce.

Najčastejšie sa vyskytujúce nemelanocytové nádory mihalníc sú: bazalióm, mukoepidermoidný karcinóm, sebaceózný karcinóm, karcinóm z Merkelových buniek.

Nádory, ktoré súčasne postihujú spojovku aj mihalnice sú: dlaždicovobunkový karcinóm, lymfómy, leukemické infiltráty.

Melanocytové nádory sú relatívne zriedkavé, vyskytujú sa vo forme melanocytových névov a ojedinele sa vyskytnú aj malígný melanóm.



Obr. 10 TNM klasifikácia nádorov mihalníc (podľa AJCC, 2010)

Tab. 2 TNM klasifikácia nádorov mihalnice

T	Karcinóm mihalnice
Tx	primárny nádor sa nedá hodnotiť
T0	bez známk primárneho nádoru
Tis	carcinoma in situ
T1	nádor veľkosti od 5mm do 10mm, bez infiltrácie tarzu alebo okraja mihalnice
T2	nádor veľkosti od 5mm do 10mm, infiltrácia tarzu alebo okraja mihalnice
T3	nádor prerastá celú hrúbku mihalnice, alebo jej okraj, viac ako 10mm priemer
T4	nádor prerastá do okolitých štruktúr
N	Regionálne lymfatické uzliny
Nx	nezistené
N0	neprítomné
N1	prítomné
M	Vzdialené metastázy
Mx	nezistené
M0	neprítomné
M1	prítomnosť vzdialených metastáz

V najnovšom 7. vydaní TNM klasifikácie nemelanómových zhubných nádorov kože sa jednotlivé kritériá odlišujú medzi klasifikáciou podľa UICC (Union for International Cancer Control) a AJCC (American Joint Committee on Cancer) – (obr. 10, tab. 2).

Americký TNM klasifikačný systém je zložitejší a vyžaduje komplexnejšie hodnotenie histologických nálezov. Jeho výhodou je vyčlenenie tých karcinómov, ktoré svojím rozmerom síce zodpovedajú najnižšiemu štádiu pT1, avšak prítomnosťou minimálne 2 rizikových morfológických parametrov spadajú do vyššej kategórie pT2, od ktorej možno očakávať horšiu prognózu.

4 ROZDELENIE MALÍGNYCH NÁDOROV MIHALNÍC

4.1 Nemelanómové malígne nádory mihalníc

4.1.1 Bazocelulárny karcinóm

Bazocelulárny karcinóm – bazalióm (BCC) je najčastejším malígnym nádorom mihalníc, zodpovedá za 90 % malignít v tejto oblasti. Vychádza z pluripotentných buniek lokalizovaných v stratum basale epidermis a v oblasti vonkajšej vlasovej pošvy (obr. 11). Stratum basale (stratum germinativum) tvorí junkčnú zónu medzi epidermou a dermou. Je tvorená jednou vrstvou keratinocytov. Ich jadrá sú kolmé na bazálnu membránu epidermy a obsahujú veľké množstvo mitóz, ktoré vyjadrujú neustále sa obmieňanie vyšších vrstiev kože. Najdôležitejšími etiologickými faktormi pre vznik bazocelulárneho karcinómu sú aktinické žiarenie, genetické vplyvy, karcinogény, liečba psoralénom v kombinácii s UVA žiarením, jazvy a chronické poškodenia kože. Nádor rastie lokálne, charakteristická je jeho nebolestivá progresia do okolitých tkanív. Nediagnostikovaný a neliečený nádor každý rok svoju veľkosť zdvojnásobí. Z dôvodu absencie bolesti pri počiatočnom raste bazaliómu niektorí pacienti vyhľadajú lekára až po viacerých rokoch. Hoci je mimoriadne vzácne, aby bazocelulárny karcinóm metastázoval, tieto tumory môžu infiltrovať orbitu a tým získať prístup do intrakraniálnej dutiny.



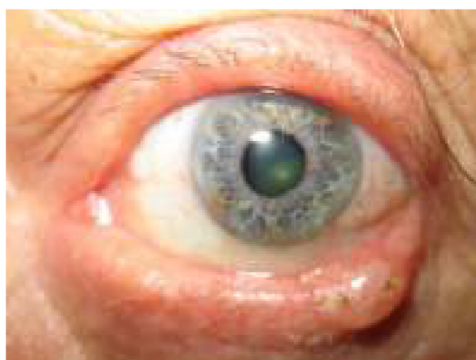
Obr. 11 Bazocelulárny karcinóm dolnej mihalnice (foto - A. Furdová)

Klinicky môžu upozorniť na bazocelulárny karcinóm nasledujúce príznaky:

- vriedok, ktorý krváca, niekoľko týždňov je otvorený, potom sa na ňom vytvorí chrastička a o niekoľko týždňov sa znovu otvorí
- červené podráždené ložisko, ktoré svrbí, prípadne sa na ňom vytvárajú chrasty
- priesvitná hrčka červenkastej alebo perleťovo bielej farby
- výrastok ružovej farby s centrálnou umbilikáciou a chrastou
- jazvu napodobňujúce ložisko voskovej farby, často sprevádzané svrbením

Lokalizácia

Najčastejšou lokalizáciou výskytu bazaliómu je spodná mihalnica, kde sa vyskytujú dve tretiny bazaliómov (obr. 12, 13). Vnútny kútik a horná mihalnica sú postihnuté približne rovnako často, s výskytom okolo 15 % bazaliómov, pričom lokalizácia v oblasti vnútorného kútika je považovaná za problematickú z dôvodu okolitých vulnerabilných anatomických štruktúr. Vonkajší kútik je postihnutý raritne, a to okolo 5 % (obr. 14).



Obr. 12 Bazocelulárny karcinóm na margu dolnej mihalnice (foto - A. Furdová)



Obr. 13 Bazocelulárny karcinóm dolnej mihalnice s infiltráciou marga a prerastaním na tarsálnu spojovku (foto - A. Furdová)



Obr. 14 Bazocelulárny karcinóm vnútorného kútika (foto - A. Furdová)

Výskyt

Väčšina nádorov sa vyskytuje u starších osôb s výnimkou pacientov s veľmi zriedkavými nasledujúcimi ochoreniami, u ktorých sa BCC môže objaviť aj počas druhej dekády života.

Xeroderma pigmentosum - autozomálne recesívne ochorenie charakterizované poškodzovaním kože pri vystavení slnečnému žiareniu. Postihnutí pacienti majú „vtáčiu tvár“ a veľkú predispozíciu ku vzniku BCC, skvamocelulárneho karcinómu aj malígneho melanómu, ktoré môžu byť mnohopočetné.

Gorlin–Golz syndróm – autozomálne dominantne dedičné ochorenie s vysokou penetranciou a variabilnou expresivitou, charakterizované extenzívnymi deformitami oka, tváre (odontogénne cysty), kostí, centrálného nervového systému (mentálna retardácia, ektopické kalcifikácie, cereberálny meduloblastóm) a endokrinného systému (cysty ovárií a testikulárne poruchy). U mnohých pacientov sa objavia mnohopočetné BCC už počas druhej dekády života.

Makroskopický vzhľad

Hlavné klinické typy BCC:

1. Nodulárny - lesklý, tuhý, perleťový uzlík s malými dilatovanými cievami na povrchu. Najprv rastie pomaly a môže trvať 1-2 roky, kým narastie do veľkosti 0,5 centimetra. Ak tumor nie je diagnostikovaný a liečený vo včasnom štádiu, ďalší rast tumoru je rýchlejší. Na lézii sa objavuje centrálna ulcerácia a stáva sa nodulo-ulceratívnym bazocelulárnym karcinómom.
- Má varianty ako nodulárno-cystický, nodulárno-kribriformný, nodulárno-keratinizujúci a nodulárno-mikronodulárny typ.

2. Nodulo-ulceratívny (ulcus rodens) – je charakterizovaný centrálnou ulceráciou, zvýšenými valcovými okrajmi a dilatovaným krvným riečiskom na jeho okraji. Po dlhšom čase môže deštruovať veľkú časť mihalnice.
3. Infiltratívny, zahŕňajúci nesklerotizujúci a sklerotizujúci (morfeaformný)– je najmenej častý. Môže byť zložitý ho diagnostikovať, pretože plošne infiltruje epidermu, vyzerá ako indurovaný plak.
Okraje tumoru môže byť náročné určiť klinickým vyšetrením, lézia sa často ukáže rozsiahlejšou pri palpácii ako pri aspexii. Môže simulovať lokalizované miesto unilaterálnej chronickej blefaritídy

Mikroskopický vzhľad

Aj napriek absencii konsenzuálne ujednotenej histologickej klasifikácie sa v klinicko – patologickej praxi rozoznáva niekoľko základných typov BCC: nodulárny, mikronodulárny, superficiálny, morfeaformný – sklerotizujúci, infiltratívny, fibroepitelový či bazoskvamózny karcinóm (obr. 15, 16, 17).

Dôležitý je fakt, že uvedené typy sa neodlišujú iba svojim histomorfologickým obrazom, ale aj klinickou symptomatológiou a jednotlivými prognostickými a prediktívnymi parametrami.

Nodulárne a nodulo-ulceratívne typy bazocelulárneho karcinómu sú histologicky zložené z anastomozujúcich hniezd a pruhov proliferujúcich epidermálnych bazálnych buniek. Tumor často indukuje vytváranie kolagénových depozít v dermis. Nápomocné pre určenie diagnózy môže byť umelé odseparovanie hniezd epitelových buniek od strómy nádoru.

Cystický typ bazocelulárneho karcinómu je histologicky podobný nodulárnemu typu, s výnimkou prítomnosti centrálnej nekrózy. Cysta môže byť vyplnená krvou alebo produktmi degradácie krvi, ako je hemosiderín.

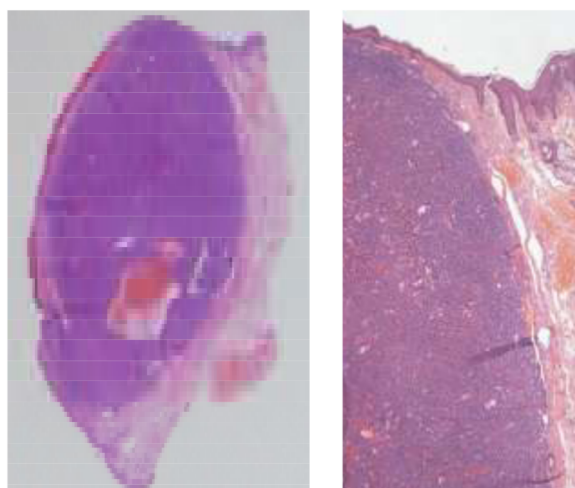
Pri morfeaformnom type má tumor tendenciu penetrovať do dermis difúzne ako vetviace sa pruhy buniek. Nápadné je vyššie množstvo dermálnej fibrózy. Môže byť veľmi náročné klinicky odhadnúť okraje morfeaformného bazocelulárneho karcinómu kvôli jeho difúznej infiltrácii kože.

Na základe biologického správania jednotlivých typov BCC sa v praxi tieto nádory klasifikujú na 2 hlavné podskupiny:

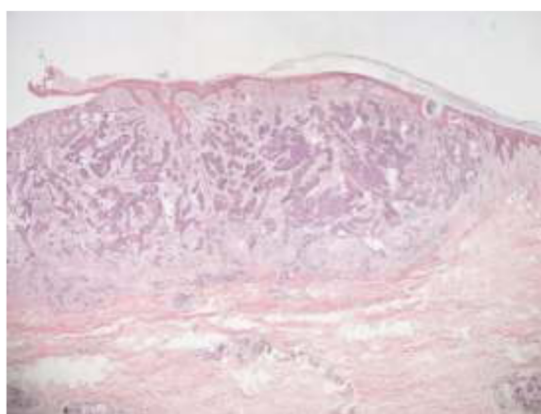
1. Indolentné (neagresívne) – zahŕňajú predovšetkým nodulárny a superficiálny BCC, ktorých terapia a prognóza bývajú vo väčšine prípadov veľmi dobré.

2. Agresívne typy – predstavujú infiltratívne rastúci, sklerotizujúci-morfeaformný a mikronodulárny BCC. Tieto typy majú podstatne horšiu prognózu v dôsledku väčšieho potenciálu recidivovania, prípadne aj metastázovania.

Vzhľadom na rozdielne biologické správanie uvedených podtypov je diskutabilné, či jednotlivé varianty predstavujú medzičlánky kontinuálneho spektra karcinogenézy počnúc indolentnými, končiac agresívnymi formami, alebo ide o samostatné vývojové línie nádoru. Známe sú totiž rozdiely v ich anatomickej lokalizácii, incidencii medzi pohlavím a vekom pacientov. Indolentné varianty sa podľa niektorých autorov vyskytujú približne v rovnakej distribúcii na slnkom exponovaných aj neexponovaných častiach tela, ale agresívne rastové formy vznikajú omnoho frekventovanejšie na častiach tela permanentne vystavených slnečnému žiareniu.



Obr. 15 Nodulárny bazalióm mihalnice G1, dobre ohraničený; hematoxylin a eozin (HE), histotopogram tkanivového rezu (vľavo), zväčšenie 25x (vpravo), (podľa Furdová, 2015)



Obr. 16 Bazalióm G2, s infiltratívnym rastom, šírenie pod intaktnou epidermou; HE 25x (podľa Furdová, 2015)



Obr. 17 Nodulárny bazalióm mihalnice s hlbokou infiltráciou mäkkých tkanív a očnice (vpravo hore); HE 100x (podľa Furdová, 2015)

Incidencia orbitálnej invázie bazocelulárneho karcinómu je pomerne nízka (štádium T3, T4). Mnohé štúdie ukázali, že incidencia je menej ako 5 %; aj napriek relatívne malému percentu invazívnych ochorení sa pokročilé štádiá aj dnes môžu vyskytnúť, a to najmä v dôsledku neskorého príchodu pacienta k lekárovi alebo v dôsledku vysokej agresivity tumoru. Tieto lézie majú sklon najmä k lokálnej invázii a k recidíve, niekedy sú spojené s neadekvátnou počiatočnou terapiou, ktorej cieľom je zachovanie kritických periorbitálnych štruktúr. Toto je časté najmä u ložísk v oblasti mediálneho kantu oka, práve pre jeho rozsiahlu sieť krvných ciev a nervov vstupujúcich do orbity a nazolakrímálneho drenážneho systému.

Bazocelulárny karcinóm je najčastejšie diagnostikovaný u pacientov medzi 40 – 80 rokom života, s miernou prevahou mužského pohlavia. V niekoľkých štúdiách sa preukázalo, že priemerný vek pri diagnostikovaní je v období 7. dekády života s vyšším podielom u mužov. Leibowitch, 2005, opísal vekový priemer 70 rokov v pomere mužov a žien 3:1 pre invazívny bazocelulárny karcinóm, zatiaľ čo Howard, 1992, zdokumentoval priemerný vek 75,8 roka. Prevaha mužov poukazuje na to, že muži sú vo väčšom riziku ako ženy, pravdepodobne potenciálne aj pre neskorý príchod a oneskorenie v diagnostike, prípadne oneskorenie pre hľadanie vhodnej terapie pre pacienta.

Klinické prejavy invazívnej periorbitálnej lézie môžu byť pomerne subtilné a pacienti sú často bez príznakov. U pacientov sa typicky prejavuje zdurená, hmatateľná lézia, ktorá je však často nebolestivá. Leibowitch popisuje 35,7 % lézií, ktoré boli fixované na kosť. Limitovaná pohyblivosť bulbu môže byť ako ďalší významný klinický nález a výskyt je od 30 – 76,5 %. U týchto pacientov sa často prezentujú symptómy ako diplopia, z toho 35,7 % pacientov mali iba vizuálnu alebo palpačne hmatnú léziu bez fixácie na kosť alebo prejavov na orbite. Ani pri zjavných klinických príznakoch ako epifora alebo keratopatia sa pacienti nestážovali na akékoľvek bolesti. Ďalší príznak môže byť strabizmus ako neskorý klinický príznak a bol sprevádzaný postihnutím hlavového nervu a inváziou do kosti. Tieto invázie

môžu byť často úplne bez príznakov, tj. bez orbitálnych známk aj bez poruchy videnia až do neskorého priebehu ochorenia.

Dlhotrvajúce nádorové ochorenie tak isto ako aj recidivujúce alebo neúplne excidované tumory sú považované za prispievajúce faktory k agresívnym, invazívnym léziám. Orbitálna invázia z bazocelulárneho karcinómu sa môžu vyskytnúť po 7 – 10 rokoch od prvého diagnostikovania. V porovnaní bazocelulárneho karcinómu a skvamózneho karcinómu sa priame orbitálne prerastanie u skvamózneho karcinómu vyvinie oveľa rýchlejšie. Lokalizácia tumoru je významný možný rizikový faktor pre potenciálnu inváziu. Lézia v mediálnom kante oka môže viesť k rýchlemu prerastaniu nazálnej kosti alebo môže dôjsť k penetrácii tenkej mediálnej orbitálnej steny a zasiahnutiu až do etmoidálneho sínusu, zatiaľ čo horná mihalnica a supraorbitálna lézia často invaduje frontálnu kosť a následne môže narušiť duru a frontálny lalok.

Výsledok histológie tumoru a podtyp bol jednoznačne preukázaný ako prognostický faktor pre invazívne a malígne potenciály. V prípade bazocelulárneho karcinómu rôzne histologické podtypy majú rôzne stupne agresivity. Nodulárne a povrchové subtypy zvyknú byť menej agresívne, avšak infiltrujúce subtypy sú viac invazívne s vyšším rizikom recidívy a metastázovania. Okrem toho recidivujúci karcinóm pri histologizácii je často zmesou zjazvovateného tkaniva a bazocelulárnych buniek, čo spôsobuje náročnejšiu identifikáciu okrajov excidovaného tkaniva.

Radikálna terapia sa odporúča u pacientov s možnosťou lokálnej invázie. Obvykle sa jedná o včasnú adekvátnu resekciu okolitých tkanív, taktiež je vhodná regionálna lymfadenektómia, ak je v danom prípade indikovaná a taktiež pooperačná rádioterapia. Ak sa potvrdí orbitálne prerastanie, liečba je zvyčajne radikálna, a to exenterácia s následnou rádioterapiou alebo bez rádioterapie. Chirurgická resekcia s voľnými okrajmi môže zabrániť lokálnej recidíve avšak to nerieši mikrometastatické šírenie do regionálnych lymfatických uzlín alebo do vzdialených orgánov.

Bazalióm v okolí oka má svoje špecifiká. Periorbitálna krajina je jednou z lokalít, kde bazalióm môže rásť agresívne a invazívne. Jednou z možných príčin sa zdá byť charakter tkanív. Koža a podkožné tkanivo mihalníc a okolia oka je veľmi jemná, s bohatou cievnu sieťou a riedkym väzivom. To môže uľahčovať prienik bazaliómu tkanivami, ako aj jeho tendencia plaziť sa po perioste často pomerne ďaleko od klinicky zrejmejšieho ložiska. Bazalióm tvorí 90 % tumorov mihalníc. Frekvenciu jeho výskytu klesá v smere dolnej mihalnice - mediálne kantus - laterálnej kantus – horná mihalnica. Bazalióm v oblasti mediálneho a laterálneho kantu má signifikantne vyššie riziko prerastaniu intraorbitálne. Intraorbitálna

invázia väčšinou vyžaduje exenteráciu očnice. Periorbitálny bazalióm končí exenteráciou očnice u 3,6 - 3,8 % pacientov.

Ďalšiou nepriaznivou vlastnosťou bazaliómu v periokulárnej oblasti pri prerastaní do hĺbky očnice je možnosť jeho perineurálneho šírenia okolo n. opticus intrakraniálne. Toto šírenie sa opisuje v 0,8-1 % prípadov. Ako príčina sa udáva ľahké šírenie bazaliómu nízkorezistentnou vrstvou medzi nervovými obalmi. Táto invázia je samozrejme spojená s vyššou mortalitou.

Hoci bazalióm je najčastejšie sa vyskytujúci kožný nádor vôbec, zatiaľ je jeho terapii venovaná len malá pozornosť. Je to pravdepodobne dané tým, že drvivá väčšina je vyliečená radikálnou excíziou. Bath-Hextallová a kol. vo svojej práci vykonali metaanalýzu randomizovaných kontrolovaných štúdií registrovaných v "Cochrane Skin Group". Tieto štúdie porovnávali rôzne liečebné modalitty a ich výhody a nevýhody:

1. Chirurgická excízia: spoľahlivá metóda s dobrým kozmetickým výsledkom a najnižším rizikom recidívy.
2. Rádioterapia: jej liečebný efekt nie je spoľahlivo preukázaný; je vyšší výskyt recidívy než po chirurgickej excízii a viac než 65 % pacientov má dyspigmentáciu, teleangiektázie a poradiačné dystrofické zmeny.
3. Kryoterapia: výskyt recidívy je najvyšší, kozmetický výsledok je horší ako po chirurgickej excízii a diskomfort je rovnaký ako po rádioterapii.
4. Fotodynamická terapia: bola porovnaná s kryoterapiou; recidíva po roku bola vyššia u fotodynamickej terapie, kozmetický efekt bol ale lepší.
5. Liečba intralezióнным interferónom: zlyhanie liečby bolo v 20-50 % prípadov; všetci pacienti mali symptómy chrípky, ktoré viedli aj k prerušeniu liečby.
6. Fluorouracil: zlyhanie liečby bolo 10-43 %, ako nežiadúce účinky sa objavovali bolesti, lokálne podráždenie, začervenanie a ulcerácie.

Pre ďalšie liečebné modalitty ako laser, kyretáž a pre kombinácie metód (excízia - ožiarenie) neboli k dispozícii žiadne hodnotné štúdie. Ako spoľahlivé závery tejto metaanalýzy možno povedať len to, že radikálna excízia s kontrolou okrajov - Mohsova technika (Mohs microsurger) je spoľahlivá; rádioterapia a kozmetický efekt po rádioterapii je horší ako po excízii.

Odporúčanie pre radikálnu excíziu bazaliómu je 0,3-1 cm od klinicky viditeľných okrajov nádoru. Okrem nedostatočne radikálneho výkonu je ďalším podporným faktorom neúplnej excízie to, že bazalióm sa môže subklinicky šíriť aj niekoľko centimetrov od klinicky zrejme nádoru. Breunigner vo svojej práci doslova píše: "Lokálne infiltratívny rast

bazaliómu je charakterizovaný asymetrickým, často veľmi nenápadným subklinickým lemom v horizontálnom smere. Tento lem miestami siaha aj viac než niekoľko centimetrov ďaleko od makroskopických hraníc tumoru".

Wilson a spol. vo svojej štúdii u 3795 bazaliómov zistili neúplnú excíziu u 6,2 %.

Ako signifikantné rizikové faktory neúplnej excízie sa preukázali lokalizácie: mediálne očné kútiky, dolná mihalnica a nazolabiálna ryha a súčasná excízia viacerých ložísk bazaliómu. U prvého rizikového faktora je determinujúca snaha o dobrý kozmetický efekt, u druhého faktora nemožno nájsť iný dôvod, než zhon chirurga.

Údaje o recidívach po chirurgickej liečbe bazaliómu sa líšia v závislosti od použitej operačnej techniky. V nám známych prácach, publikovaných v priebehu posledných 10 rokov, sa výskyt recidív u pacientov ošetrovaných bez použitia Mohsovej mikrografickej chirurgie alebo „en-face“ zmrazovaných rezov peroperačne pohyboval v rozpätí 1,8 % až 39 %, pri dlhšom sledovaní pacientov podiel recidív rástol. V epidemiologických a klinických prácach nachádzame miernu prevahu mužov. V rámci možných príčin môžeme uvažovať o menšej pozornosti tejto časti slovenskej populácie voči výskytu z hľadiska laika „kozmetických“ lézií na tvári.

V liečbe bazocelulárneho karcinómu v oblasti tváre sa využíva aj lokálna liečba, výskyt recidív je na úrovni 6,0 % v odbornej literatúre. Lokálna liečba (Imiquimod - ALDARA) sa v lokalizácii v blízkosti okraja mihalnice alebo vonkajšieho alebo vnútorného kútika ešte v širšom meradle nevyužíva.

Rekonštrukčné operácie a plastiky mihalníc po odstránení tumoru sú v súčasnosti rozpracované až na úrovni posunu chondromukózneho septálneho laloka z hornej mihalnice. Napriek tomu exenterácia orbity je stále jednou z alternatív riešenia pokročilého štádia procesu.

Brachyterapia HDR (High Dose Rate) ¹⁹²Ir sa rozvinula v liečbe bazocelulárneho a squamocelulárneho karcinómu mihalníc v 90-tych rokoch minulého storočia. Novšie metodiky brachyterapie sa uplatňujú v liečbe nemelanotických lézií na tvári spôsobom HDR elektronickej brachyterapie.

V štúdii z Neapola v období 1984 – 2003 sledovali demografické parametre, charakter predchádzajúcej liečby, klinický obraz, trvanie príznakov a histologický typ bazocelulárneho karcinómu u 506 pacientov; z toho podstúpilo exenteráciu očné 28 (5,5 %). Najčajšie išlo o lézie vychádzajúce z oblasti vnútorného kantu. Histopatologické vyšetrenie potvrdilo vyšší výskyt infiltratívneho typu v podskupine pacientov indikovaných na exenteráciu (p=0,00019).

V našom klinickom súbore z celkového počtu 221 pacientov s histologicky verifikovaným bazocelulárnym karcinómom mihalníc a vnútorného kútika sme indikovali exenteráciu očnice u 5 pacientov (2,7 %), čo je nízke percento oproti výsledkom iných pracoviísk (Furdová, 2015).

Každý takýto radikálny výkon je veľkou záťažou nielen pre pacienta, ale aj jeho okolie. Žiaľ, pacienti prichádzajú na prvé vyšetrenie až vo veľmi pokročilom štádiu ochorenia.

Exenterácia očnice predstavuje v oftalmológii najviac mutilujúci chirurgický výkon a vo väčšine prípadov je potrebné odstrániť kompletne obsah očnice. V prípade prerastania nádorových mas do paranazálnych dutín je operačný výkon ešte rozsiahlejší a aj epitetické riešenie je náročnejšie.

V niektorých prípadoch je možná aj operačná technika zachovávajúca mihalnice a spojkový vak. U mnohých pacientov sa uvažuje o exenterácii pre zlyhanie predchádzajúcich terapeutických pokusov. Vzhľadom k tomu, že recidíva po exenterácii môže byť až 50 – 75 %, je veľmi dôležité nepodceňovať včasný manažment týchto lézií.

4.1.2 Spinocelulárny karcinóm

Spinocelulárny karcinóm - skvamocelulárny karcinóm (SCC) je oveľa menej častý, ale agresívnejší tumor ako BCC s eventuálnymi metastázami do regionálnych lymfatických uzlín. Vychádza z vrstvy epidermis, ktorá sa nazýva stratum spinosum (stratum Malpighii). Tvorí ju niekoľko vrstiev polygonálnych skvamózných buniek. Medzi nimi sa nachádzajú intercelulárne mostíky alebo tonofilamenty s obsahom prekursoru keratínu.

Spinocelulárny karcinóm zahŕňa 5-10 % z malignít mihalníc a môže vzniknúť de novo alebo z preexistujúcej aktinickej keratózy. Predilekčná lokalizácia pre jeho výskyt je na dolnej mihalnici, kde je však až 40- krát zriedkavejší ako BCC. Objavuje sa najčastejšie u starších osôb so svetlou pleťou, ktoré boli v minulosti chronicky vystavené slnečnému žiareniu a poškodeniu kože.

Diagnostika SCC je niekedy náročná. Určité benígne vyzerajúce lézie, ako je keratoakantóm, môžu byť pri histologickom vyšetrení diagnostikované v hlbších vrstvách ako invazívny SCC. Naopak iné maligné tumory, prekancerózne lézie a benígne tumory môžu napodobňovať SCC. Klinicky SCC môže byť nerozpoznatelný od BCC, ale zvyčajne nemá povrchovú vaskularizáciu.

Makroskopický vzhľad

Klinicky rozoznávame 3 hlavné typy SCC:

1. Plakovitý – je charakterizovaný zdrsneným, šupinatým, erytematóznym, hyperkeratotickým plakom, ktorý môže vzniknúť na mieste preexistujúcej aktinickej keratózy.
2. Nodulárny – je charakterizovaný hyperkeratotickým nodulom, na ktorom sa môžu rozvíjať chrastovité erózie a fisúry.
3. Ulceratívny – má červenú spodinu a ostro ohraničené, indurované a zvýšené okraje.

Mikroskopický vzhľad

V histologickom obraze je spinocelulárny karcinóm definovaný nasledujúcimi znakmi: nádorové bunky epidermy nepravidelne proliferujú do dermy, prítomné sú atypie keratinocytov, veľké hyperchrómne jadrá a zvýšený pomer jadra oproti cytoplazme. Nachádzajú sa v ňom keratínové perly - vírovité štruktúry, ktoré v centre obsahujú lamelárne usporiadaný keratín. Je možná adenoidná diferenciácia – malígna transformácia adenoidných štruktúr v spinocelulárnom karcinóme. Spinocelulárny karcinóm je sprevádzaný zápalovou reakciou, zápalové bunky sa nachádzajú medzi ložiskami nádoru.

4.1.3 Sebaceózný karcinóm

Sebaceózný karcinóm (SGC) je veľmi zriedkavý tumor, ktorý zvyčajne postihuje starších ľudí. Môžeme ho však vidieť aj u mladších pacientov s anamnézou ožiarenia tváre. Zvyčajne vychádza z Meibomových žliaz, hoci príležitostne môže vychádzať aj zo žliaz Zeissových. V kontraste s BCC a SCC sa tento tumor vyskytuje častejšie na hornej mihalnici, kde sú Meibomove žľazy početnejšie. Klinická diagnóza sebaceózneho karcinómu býva často náročná, pretože v skorých štádiách jeho rastu môžu byť makroskopické známky malignity nepatrné a SGC sa môže podobáť na inú, menej agresívnu afekciu. Benígne aj malígne sebaceózne tumory môžu mať nažltlý vzhľad kvôli produkcii lipidov.

Chronický chalazion sa prejavuje ako tuhý nádorček pevne zrastený s tarzom, koža nad ním je mierne začervenaná. Každá atypická forma chalazia a nejasné granulačné zápaly môžu zakrývať prvé štádiá karcinómu sebaceózných žliaz, preto sa po excízii musia histologicky vyšetriť.

Sebaceózný karcinóm má tendenciu invadovať lokálne, a takisto sa šíriť do regionálnych lymfatických uzlín (obr. 18). Dôsledkom častých ťažkostí v diagnostike a

oneskorenej liečby je celková mortalita podľa rôznych autorov 10-30 %. Zlé prognostické ukazovatele sú postihnutie hornej mihalnice, maximálny priemer 10 a viac mm a trvanie symptómov viac ako 6 mesiacov. V terminálnych štádiách ochorenia je nutné pristúpiť k parciálnej resekcii mihalníc s následnou plastikou, prípadne je indikovaná až exenterácia orbity.



Obr. 18 Sebaceózný karcinóm dolnej mihalnice recidivujúci do oblasti vnútorného kútika a do očnice (foto – A. Furdová)

Makroskopický vzhľad

Klinicky rozoznávame 3 hlavné typy sebaceózneho karcinómu:

1. Nodulárny z Meibomových žliaz – prejavuje sa diskretným, tvrdým uzlíkom, najčastejšie sa nachádza v hornej tarzálnej platničke. V tejto lokalizácii si ho môžeme pomýliť za chalazion. Preto sa odporúča, aby u každého chalazionu nezvyčajnej konzistencie bola vykonaná resekcia v celej hrúbke a následne histologické vyšetrenie. Bez liečby sa uzlík môže stať veľmi veľkým,
2. Infiltratívny z Meibomových žliaz – infiltruje do dermis a spôsobuje difúzne stenčenie okraja mihalnice, podobne ako sklerotizujúci BCC. Tumor sa môže šíriť aj do spojovky. Pagetoidné šírenie hovorí o šírení tumoru v epiteli palpebrálnej, fornikálnej alebo bulbárnej spojovky. To môže viesť k nesprávnej diagnóze zápalového stavu, napríklad chronickej konjunktivitídy,
3. Karcinóm z Zeissových žliaz – je veľmi zriedkavý a prejavuje sa ako diskretná, pomaly rastúca, nodulárna alebo ulceratívna lézia.

Mikroskopický vzhľad

Sebaceózny karcinóm môže rásť v hniezdach s centrálnou nekrózou a v histologickom obraze tak napodobňovať karcinóm prsníka. Intraepiteliálne šírenie sebaceózneho karcinómu môže viesť ku chybnnej histopatologickej diagnóze epiteliálnej dysplázie alebo carcinoma in situ. Sebaceózny karcinóm môže tiež infiltrovať mihalnicu a napodobňovať bazocelulárny karcinóm, skvamocelulárny karcinóm, alebo zriedkavý tumor z Merkelových buniek. V zamrazenej vzorke buď z čerstvého tkaniva, alebo tkaniva fixovaného vo formalíne bez expozície alkoholu nás následná vizualizácia tukových škvŕn môže priviesť k diagnóze sebaceózneho karcinómu.

4.1.4 Kaposiho sarkóm

Kaposiho sarkóm je vaskulárny tumor, ktorý v typických prípadoch postihuje pacientov s AIDS. Veľa pacientov má pri manifestácii Kaposiho sarkómu ochorenie AIDS už v pokročilom systémovom štádiu, hoci v niektorých prípadoch môže byť tento tumor jedinou manifestáciou AIDS. Vyskytuje sa najmä u pacientov s pomalým priebehom AIDS. Zriedkavá systémová forma Kaposiho sarkómu sa vyskytuje u starších mužov pochádzajúcich z južného Stredomoria.

Klinickým príznakom tumoru v skorom štádiu je ružová, červeno-fialová až hnedá lézia, ktorá môže byť nesprávne pokladaná za hematóm alebo névus. Veľké, rýchlo rastúce tumory môžu ulcerovať a krváčať. Okrem mihalníc a karunkuly sa môže vyskytnúť aj na spojovke, slznom vaku a zriedkavo aj v orbite. Intraokulárny výskyt sa neudáva. Najvhodnejšou liečbou je rádioterapia.

4.1.5 Karcinóm z Merkelových buniek

Merkelova bunka, z ktorej tento nádor vzniká, je neuroendokrinná bunka s obsahom neurosekrečných granúl. Karcinóm z Merkelových buniek je rýchlo rastúci tumor, ktorý vychádza z buniek dermis a v typických prípadoch postihuje starších ľudí. Vyskytuje sa približne rovnako často u žien a mužov, ale nepostihuje ľudí čiernej rasy.

Početné lokálne recidívy po chirurgickej excízii sú časté ako aj metastázovanie lymfatickou cestou. Jeho raritný výskyt môže viesť k ťažkostiam v diagnostike a k oneskorenej liečbe. Je to vysoko malígny tumor, ktorý je schopný pacienta usmrtiť. Pri

objavení sa klinických prejavov tumoru je až u polovice pacientov prítomné metastatické šírenie.

Prejavuje sa ako červený alebo fialový, dobre ohraničený uzlík s intaktnou prekryvajúcou kožou, ktorý najčastejšie postihuje hornú mihalnicu. Môže tu spôsobiť mechanickú blefaroptózu. Lieči sa chirurgicky, hoci aj chemoterapia je často nevyhnutná.

4.1.6 Lymfómy

Lymfóm je malignita z lymfoidných buniek, ktorá postihuje lymfatické tkanivo. Klinicko-patologicky sa odlišujú dve skupiny lymfómov: Hodgkinov lymfóm a non-Hodgkinov lymfóm. V oftalmológii sa najčastejšie stretneme s lymfómom, ktorý postihuje orbitu, a na mihalnici z nej následne prerastá. Najčastejšie je týmto spôsobom infiltrovaná horná mihalnica.

Hodgkinov lymfóm vzniká v lymfatických uzlinách, extranodálne lokalizácie postihuje až sekundárne. V incidencii ochorenia sa vyskytujú dva vrcholy – medzi 15. a 35. rokom života a po 5. dekáde života. Klasifikácia rozdeľuje Hodgkinov lymfóm na štyri podtypy: typ s prevahou lymfocytov, typ s nodulárnou sklerózou, typ so zmiešanou celularitou a typ s úbytkom lymfocytov. Klinický obraz sa odlišuje podľa prítomnosti B-symptómov, ktoré zahŕňajú nevýrazné zväčšenie teploty, nočné potenie a chudnutie. Makroskopicky vyzerá postihnutie extranodálnych orgánov ako nenápadné, či difúzne nádorové zväčšenie postihnutého orgánu. Na narezanom povrchu má nádor vzhľad rybacieho mäsa sivobielej farby. Mikroskopicky sú typickou črtou Hodgkinovho lymfómu Sternbergove-Reedovej bunky. Sú to veľké bunky so zdvojeným jadrom, ktoré pripomínajú sovie oči. Na hodnotenie stagingu sa používa Ann Arbor klasifikácia.

Na rozdiel od Hodgkinových lymfómov, klasifikácia non-Hodgkinových lymfómov nie je jednotná. Pracovná formulácia na klinické použitie je klasifikácia, ktorá rozdeľuje non-Hodgkinove lymfómy podľa prognózy na: nízkomalígne non-Hodgkinove lymfómy s 5-ročným prežívaním 50-70 %, non-Hodgkinove lymfómy so stredným stupňom malignity s 5-ročným prežívaním 35-45 % a non-Hodgkinove lymfómy s vysokým stupňom malignity s 5-ročným prežívaním 25-35 %.

Lymfatické tkanivo sa v oku fyziologicky nenachádza, vyskytuje sa tu iba nízky počet lymfocytov, mastocytov a Langerhansových buniek. Napriek tomu môžu oko postihovať dva typy lymfómov a to Hodgkinov (HL) a non-Hodgkinov lymfóm (NHL), ktoré sa vyskytujú

buď intraorbitálne alebo na očných adnexoch. Medzi častejšie sa vyskytujúce lymfómy patrí NHL, ktorý predstavuje 3,6% všetkých nádorových ochorení, 62% lymfómových ochorení.

V oblasti orbity sa môžu vyskytovať rôzne typy lymfómov, medzi ktoré patria indolentný folikulárny lymfóm a MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lymfóm, agresívny lymfóm z plášťových buniek (MCL-mantle cell lymphoma) a difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL). Spomedzi nich je najčastejším MALT lymfóm (obr. 19).



Obr. 19 MALT- lymfóm spojovky infiltrujúci dolný fornix spojovky aj dolnú mihľanicu (vľavo) aj hornú mihľanicu (vpravo), (foto – A. Furdová)

MALT lymfóm patrí medzi NHL, nádory zo zrelých B-buniek podľa klasifikácie nádorov lymfocytového pôvodu WHO (2008) a tvorí 8% všetkých NHL. Je to extranodálne lymfoproliferatívne ochorenie z marginálnej zóny slizničného lymfatického tkaniva. Tento extranodálny lymfóm je nižšieho stupňa malignity a má zvyčajne pomaly rastúci indolentný charakter hlavne u pacientov bez známk transformácie do DLBCL. Väčšina pacientov (75%) sa v čase diagnózy nachádza v lokalizovanom štádiu ochorenia (I,II). Časť pacientov s generalizovaným ochorením vykazuje postihnutie viacerých MALT lokalít (13%). Viacnásobné nodálne postihnutie býva prítomné zriedkavejšie.

MALT lymfóm vzniká obyčajne na základe chronického zápalového procesu, ktorý môže mať infekčný alebo autoimunitný charakter, čiže sa jedná o pozápalové zmeny tkaniva. Vznik lymfómu je tak podmienený klonálnou proliferáciou B-lymfocytov, ktorá je vyvolaná chronickým antigénnym stimulom. Počas klonálneho vývoja však môžu nastať cytogenetické aberácie, ktoré spôsobia to, že ďalší rast je už antigénne nezávislý. Charakteristická nádorová infiltrácia je usporiadaná difúzne, je cytologicky zmiešaná hlavne z malých B-lymfocytov, centrocytoïdných elementov, B-monocytoïdných buniek, plazmocytov a lymfoplazmocytoidných elementov, a tvorí deštruktívne lymfoepitelové lézie.

Príznaky MALT lymfómu v okolí orbity všeobecne nie sú lymfómovo-spezifické, pretože závisia hlavne od postihnutého tkaniva či lokality, pričom sú zvyčajne sekundárneho charakteru, spôsobené útlakom okolitých štruktúr. Medzi klinické príznaky patrí nebolestivá ptóza s alebo bez ťažkostí s motilitou, fotofóbia, diplopia, ptóza ale aj zhoršené videnie i keď menej často. Lézie sa môžu vyskytovať unilaterálne alebo bilaterálne, pričom sú v preseptálnej časti očného viečka. Orbitálna lokalizácia môže spôsobiť napríklad exoftalmus, zhoršený visus a lokalizácia na spojovke sa môže prejaviť ako viditeľný prominujúci útvar.

Konjunktiválny lymfóm má charakteristický lososovo-ružový vzhľad a môže to byť dokonca aj extenzia orbitálneho lymfómu, čo je však zriedkavé. Častým prejavom býva uveitída neodpovedajúca na terapiu.

Patogenéza lymfómového ochorenia oka je podľa molekulárnych štúdií založená na prítomnosti infekčného agens. Podľa talianskych štúdií sa v 87 % na MALT lymfóme očných adnex podieľa *Chlamydia psittaci* a eradikácia tohto agens zaistí kompletnú alebo parciálnu regresiu lymfómu v 4 z 9 prípadov, a preto je preferenčne asociovaná s MALT lymfómom spojovky v porovnaní s ostatnými infekčnými agens. Toto poznanie je dôležité pre voľbu antibiotickej terapie. Existujú štúdie, ktoré boli navrhnuté tak, aby sa zistila úloha rôznych infekčných agens na patogenéze MALT lymfómu, pričom v 22 % sa zistila účasť *Chlamydia psittaci*. Táto účasť bola v skúmaných krajinách variabilná (najviac 47 % v Nemecku, 35 % USA, 29 % Holandsku, nízka 13 % v Taliansku, 12 % Veľkej Británii a 11 % v Číne). Iba v južnej Číne bola zaznamenaná prevaha podielu *Chlamydia trachomatis*, pričom všeobecne je jej účasť ojedinelá. Ďalším bakteriálnym činiteľom môže byť aj *Campylobacter jejuni*, ktorý sa najčastejšie nachádza v surovom hydinovom mäse a neupravenej pitnej vode. Pri skúmaní iných agens sa predsa len zistila i keď nízka účasť 0 - 14 % adenovírusu 8, 19 a herpes vírusu 1, 2. Na patogenéze sa okrem iných môže podieľať HIV či vírus hepatitídy C. Bunkový pôvod je založený na prítomnosti postgerminálnych B-buniek. Lymfómovým ochorením oka obvykle trpia aj pacienti s AIDS z dôvodu vážnej poruchy imunitného systému.

Lymfoproliferatívne ochorenie očnice sa zvyčajne objaví v neskoršom veku, čo v priemere poukazuje na výskyt okolo 60. roku života. Epidemiológia poukazuje na vyššiu frekvenciu výskytu u žien ako u mužov.

Diagnostika je založená na histologizácii podozrivej masy tkaniva. Primárne je lymfóm diagnostikovaný ako extranodálny, no môžu byť postihnuté aj lokálne aj vzdialené lymfatické uzliny. Súčasťou diagnostiky sú aj krvné testy, ktoré zahŕňajú krvný obraz, stanovenie podielu bielej krvnej zložky, hladiny proteínov, hepatálne testy, renálne funkčné testy, hladiny urey, zápalových markerov, laktátdehydrogenázy. K diagnostike patrí aj USG,

CT, MRI, PET alebo PET/CT na lokalizáciu metastáz pri generalizovanom ochorení. V niektorých prípadoch sa používa aj vyšetrenie kostnej drene získanej biopsiou. Podľa výsledkov vyšetrení je možné stanoviť štádium ochorenia. Na základe imunohistologických parametrov je dôležité navzájom oddiferencovať jednotlivé vyššie spomenuté typy lymfómov. Na systémové ochorenie môžu poukazovať cervikálne alebo preaurikulárne lymfadenopatie, opuch glandula parotis, či prítomnosť abdominálnej masy.

Lymfóm orbity alebo očných adnex je v 30 - 35 % asociovaný so systémovým lymfómovým ochorením, z tohto dôvodu je u každého pacienta s orbitálnym lymfómom dôležité vyšetriť prítomnosť systémového postihnutia (obr. 20).



Obr. 20 Pacient s lymfómom očnice – prvý deň po orbitotómii s drenom (hore), klinický obraz jeden rok po liečbe (dolu), (foto – A. Furdová)

Ak jedinou systémovou manifestáciou lymfómu u pacienta je oblasť očnice, indikuje sa lokálna rádioterapia. V ostatných prípadoch je liečbou voľby chemoterapia. Už v priebehu rádioterapie sa pozoruje regresia nádorových mäs. Postradiačné komplikácie, ako keratopatia a katarakta, sú zvládnuteľné. Prognóza lymfómu postihujúceho orbitu je lepšia ako lymfómu, ktorý vychádza primárne z uzlín, či lymfómu inej extranodálnej lokalizácie. Táto malignita sa môže vyskytnúť v akomkoľvek veku, avšak so zvyšujúcim sa vekom klesá riziko prechodu do leukemickej generalizácie ochorenia.

4.1.7 Iné zriedkavé nádory mihalníc

Mucinózny adenokarcinóm z ekrinných žliaz

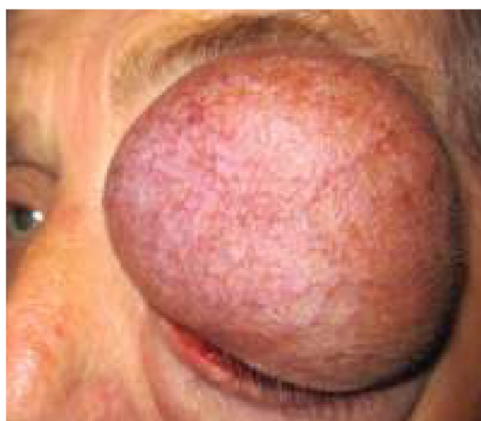
Mucinózny adenokarcinóm, ktorý vychádza z ekrinných žliaz mihalníc, je zriedkavý nádor. V typických prípadoch postihuje osoby mužského pohlavia v strednom veku. Klinicky vyzerá ako farebne zmenený, stvrdnutý uzlík či ako viacuzlíkovitá masa. Môže mať však aj červenomodrý, cystický vzhľad. Tieto nádory postihujú najmä ľudí čiernej rasy. Klinická diferenciálna diagnóza zahŕňa benigne cysty, keratoakantóm a bazocelulárny karcinóm.

Histologicky sa v tumore nachádzajú pruhy a lalôčky epitelových buniek medzi ložiskami mucínu, oddelené tenkými fibrovaskulárnymi septami. Nádorové bunky sú kuboidného alebo polygonálneho tvaru s jadrovým pleomorfizmom. Nachádzajú sa tu dva druhy buniek, a to tmavé, ktoré sú lokalizované periférnejšie a produkujú mucín, a svetlé, ktoré sú lokalizované centrálnnejšie.

Široká chirurgická excízia s kontrolou okrajov technikou štandardných zmrazených rezov je liečbou voľby pre mucinózny ekrinný adenokarcinóm. Tieto nádory majú sklon k lokálnym recidívam, avšak majú nízky metastatický potenciál a lepšiu prognózu ako iné karcinómy z mucinóznych žliaz.

Metastázy do mihalníc

Metastázy iných tumorov do mihalníc sú zriedkavé. Najčastejšie metastázujúce nádory sú karcinómy prsníka, prostaty, kožný melanóm, nádory pľúc a žalúdka (obr. 21).



Obr. 21 Metastáza karcinómu prostaty do oblasti hornej mihalnice aj očnice (foto – A. Furdová)

Boli popísané aj metastázy z hrubého čreva, štítnej žľazy, príušnej žľazy a priedušnice. Bol popísaný prípad okultného karcinómu obličky, ktorý sa ako prvým príznakom prejavil

metastázou na mihalnici. Histopatológia týchto tumorov závisí od pôvodného tumoru. Liečba je zvyčajne paliatívna. Ak je indikovaná radikálna liečba, musí byť kombinovaná so systémovou.

Adenokarcinóm z Mollových žliaz

Adenokarcinóm z Mollových žliaz je veľmi zriedkavý tumor, ktorý vzniká z apokrinných potných žliaz. Charakterizovaný je typickými veľkými bunkami s eozinofilnou cytoplazmou s dôkazom ukončenej sekrécie. Bunky sa môžu spájať a vytvoriť nepravidelný lúmen. Väčšia predispozícia pre tento tumor u ľudí čiernej rasy sa zdôvodňuje početnejšími a viac rozvinutými apokrinnými axilárnymi žľazami.

4.2 Melanómové malígne nádory mihalníc

4.2.1 Malígný melanóm

Malígný melanóm je najzhubnejším malígnym nádorom kože. Vzniká nádorovou proliferáciou melanocytov a névocytov. Melanocyty sú špeciálne dendritické bunky, ktoré tvoria asi každú desiatu bunku v stratum basale epidermis. Obsahujú pigmentové granuly, ktoré dodávajú pokožke špecifické zafarbenie. Malígný melanóm častejšie postihuje ženy ako mužov. V etiológii zohráva významnú úlohu expozícia slnečnému a ionizačnému žiareniu a príslušnosť ku kaukazskej rase, najväčší výskyt na svete sa udáva v Austrálii a na Novom Zélande. Je 12-krát častejší u belochov ako u černochoch a 7-krát častejší u belochov ako u Hispáncov. Predpokladá sa, že niekoľkonásobné spálenie sa na slnku je väčším rizikovým faktorom pre vznik malígneho melanómu ako kumulatívne dávky slnečného žiarenia, pričom u bazocelulárneho karcinómu je to naopak.

Tento nádor zriedkavo vyrastá na mihalniciach, tvorí asi 1 % z malígnych nádorov mihalníc. Oproti incidencii je však veľmi významná jeho prognostická závažnosť – zapríčiňuje až dve tretiny úmrtí zo všetkých nádorov kože. Hoci pigmentácia je charakteristickou črtou kožných melanómov, polovica melanómov mihalníc je klinicky nepigmentovaných, kvôli čomu vzrastajú diagnostické ťažkosti.

Malígný melanóm vzniká z preexistujúceho pigmentového névu alebo de novo. Rizikové faktory, ktoré predisponujú ku vzniku melanómu, sú: u pacienta pôvodne prítomný névus začne meniť svoj vzhľad, prítomnosť dysplastického névu, rodinná anamnéza výskytu

malígneho melanómu (obzvlášť u pacienta s dysplastickým névom), vyšší vek a výskyt viac ako 50 pigmentových névov u jedného pacienta, ktorých veľkosť je viac ako 2 mm (obr. 22).



Obr. 22 Recidíva malígneho melanómu dolnej mihalnice v jazve po resekcii marga mihalnice (foto – A. Furdová)

Makroskopický vzhľad

Rozoznávame 3 hlavné klinické typy melanómov:

1. Superficiálne sa šíriaci – je charakterizovaný plakom s nepravidelnými okrajmi a variabilnou pigmentáciou. Často vzniká najprv ako melanoma in situ (povrchovo sa šíriaci pagetoidný melanóm) v priebehu 5-7 rokov. Má prognózu horšiu ako melanóm vznikajúci z lentigo maligna, ale lepšiu ako nodulárny melanóm.
2. Nodulárny – je charakterizovaný obyčajne modro-čiernym uzlíkom s normálnou okolitou kožou. Rýchlo rastie a často podlieha ulceráciám a krvácaniu, prognóza je zlá.
3. Melanóm vznikajúci z lentigo maligna – je pomaly sa rozširujúca pigmentovaná makula, v typických prípadoch sa vyskytuje u starších osôb. Často sa vyvinie z preexistujúceho lentigo maligna, čo je plochý dysplastický junkčný névus s prítomnosťou névových buniek v stratum basale epidermis. Rastie pomaly, prognóza je relatívne dobrá.

Mikroskopický vzhľad

Bunky malígneho melanómu môžu byť epiteloidného alebo vretenobunkového typu a sú väčšie ako névové bunky. Nájdeme aj početné atypické mitózy, či obrovské mnohohjadrové bunky. Melanín môže, alebo nemusí byť prítomný, čo nemá vplyv na prognózu pacienta. Ak

je však prítomný, na rozdiel od pigmentového névu, kde melanín vytvára nepravidelné zhluky, v malígnom melanóme nájdeme tento pigment ako uniformné jemné granuly. Pri farbení hematoxylín-eozínom nemusí byť melanín viditeľný. Môžeme použiť farbenie Fontana-Maason alebo dopamínovú reakciu. Iným spôsobom je imunohistochemický dôkaz melanínu.

Superficiálne sa šíriace melanómy sú v histologickom obraze charakteristické pagetoidným šírením buniek. Nodulárne malígne melanómy sú charakteristické vertikálnou fázou rastu. Malígne melanómy typu lentigo maligna sú charakteristické nepravidelnými splývajúcimi hniezdami melanómových buniek šíriacich sa v epiderme.

Diagnostika a prognostické faktory

Diferenciálna diagnostika medzi pigmentovým névom a malígnym melanómom využíva schému ABCDE:

- A- assymetric (asymetrický tvar),
- B- borders (nepravidelné hranice),
- C- colour (zmeny farby),
- D- diameter (rozmer nad 6 mm),
- E- evolution (vývoj zmien)

Základným vyšetrením je dermatoskopia, resp. oftalmológ využíva biomikroskop. Index podľa Breslawa vyjadruje vzdialenosť od stratum granulosum po najhlbšiu časť tumoru. Vyjadruje hrúbku nádoru, a to od povrchu epidermy, alebo od povrchu ulcerácie. 10-ročné prežívanie pri hrúbke podľa Breslawa: 0,76 mm je 90-92 %, pri hrúbke podľa Breslawa 1,0 mm je 10-ročné prežívanie 80 % a pri hrúbke podľa Breslawa 4,0 mm je 10-ročné prežívanie 50 %.

Index podľa Clarka vyjadruje hladinu invázie:

1. Nádor je obmedzený na epidermis, neprerastá cez bazálnu membránu (in situ melanóm).
2. Nádor infiltruje pars papilaris corii.
3. Nádor naráža na pars reticularis corii.
4. Nádor hlboko infiltruje pars reticularis corii.
5. Nádor infiltruje tela subcutanea.

Tento index je menej dôležitý ako Breslowov index. Je podstatný najmä pri tenkých malígnych melanómoch s hrúbkou menej ako 1 mm.

Medzi ďalšie prognostické faktory patrí: lokalizácia (malígne melanómy lokalizované na končatinách majú lepšiu prognózu ako malígne melanómy hlavy, šíje alebo hrudníka,

okrem akrolentiginózneho melanómu), pohlavie (ženy majú lepšiu prognózu ako muži, čo platí nezávisle od lokalizácie a hrúbky nádoru), mitotický index na mm štvorcový (stanovuje sa pri každom melanóme). Ki67 proliferačný index je zároveň diagnostickým a pravdepodobne aj prognostickým markerom.

Stupeň zápalovej odpovede má takisto vplyv na prežívanie pacienta; pacienti s brisknou zápalovou odpoveďou majú 77 %-nú šancu na 8-ročné prežívanie, je charakterizovaná prítomnosťou zápalu v tumore alebo viac ako 90 % z obvodu tumoru. Pacienti s non-brisknou zápalovou odpoveďou, pri ktorej je zápalová reakcia len fokálna, majú 53 %-nú šancu na 8-ročné prežívanie a najhoršiu prognózu majú pacienti bez zápalovej odpovede s 37 %-ným 8-ročným prežívaním.

4.3 Nádory spojovky infiltrujúce mihalicu

Nádory spojoviek tvoria samostatnú časť oftalmoonkológie a sú často spojené aj s problematikou novotvarov mihalice alebo orbity. Ich rozvoj má nielen kozmetické súvislosti, ale v prípade zhubnej povahy ohrozujú zrak a často i život postihnutého. Po chirurgickej excízii je nutné histologické overenie procesu. Zanedbanie úplného odstránenia novotvaru je príčinou recidív.

Diferenciálna diagnostika malígnych lézií spojovky je niekedy obtiažna. Hoci sa vyskytujú ešte zriedkavejšie, patria medzi veľmi závažné problémy oftalmoonkológie, najmä včas nepozorované formy malígnych melanómov. Nepoznaný spojovkový malígny melanóm u mladých osôb (do 35 rokov života) má veľmi zlú prognózu.

Primárne nádory spojoviek zhubnej povahy sú relatívne vzácne. Nomenklatúra nádorov spojoviek nie je jednotná a hranica medzi benígnymi a malígnymi nie je ostrá. K osvetleniu patofyziológie a koncipovaniu súčasných liečebných postupov novotvarov spojoviek prispeli mnohí autori. Histologická klasifikácia nádorov spojoviek zahŕňa tieto skupiny:

1. nádory epiteliálne (benígne – prekancerózne – karcinómy);
2. nádory melanocytové a melanózy (benígne a malígne melanómy spojovky);
3. stromálne nádory;
4. nádory hematopoetického a lymfatického tkanva;
5. nádory spojovky sekundárne (metastatické);
6. zápalové pseudotumory.

TNM klasifikácia nádorov spojoviek charakterizuje jednotlivé štádiá karcinómu a melanómu; u každého typu je nutná histologická charakteristika (mukoepidermoidný, skvamózny typ a pod.); pri stanovení T, N kategórií vychádzame z fyzikálnych vyšetrovacích metód, na stanovenie M kategórie dôležité sú aj zobrazovacie metódy (CT, MRI).

TNM klasifikácia - karcinóm spojovky (ICD-0, C69.0)

- TX - neprítomnosť primárneho tumoru
 - T0 - bez známk primárneho tumoru
 - Tis - carcinoma in situ
 - T1 - tumor do veľkosti 5mm priemeru
 - T2 - tumor veľkosti viac ako 5 mm, bez prerastania do okolitých štruktúr
 - T3 - tumor prerastá do okolitých štruktúr okrem orbity
 - T4 - tumor prerastá do orbity
- pT - kategórie zodpovedajú T-kategóriám

TNM klasifikácia - malígný melanóm spojovky (ICD-0, C69.0)

- TX - neprítomnosť primárneho tumoru
- T0 - bez známk primárneho tumoru
- T1 - tumor(y) bulbárnej spojovky rozsahu do veľkosti jedného kvadrantu
- T2 - tumor(y) bulbárnej spojovky rozsahu viac ako jeden kvadrant
- T3 - tumor fornixu alebo tarzálnej spojovky a/alebo fornixu a/alebo karunkuly
- T4 - tumor prerastajúci do mihalníc, rohovky a/alebo do orbity

pT – kategórie:

- pTX - neprítomnosť primárneho tumoru
- pT0 - bez známk primárneho tumoru
- pT1 - tumor(y) bulbárnej spojovky rozsahu do jedného kvadrantu a menej ako 2mm hrúbky
- pT2 - tumor(y) bulbárnej spojovky rozsahu viac ako jeden kvadrant a menej ako 2mm hrúbky
- pT3 - tumor fornixu alebo tarzálnej spojovky a/alebo fornixu viac ako 2mm hrúbky
- pT4 - tumor prerastajúci do mihalníc, rohovky a/alebo do orbity

Význam TNM klasifikácie z pohľadu oftalmológa vyplýva najmä v aplikácii pri vyhodnocovaní evidencie a dispenzárneho sledovania pacientov, a najmä pri porovnávaní účinnosti jednotlivých liečebných postupov u jednotlivých konkrétnych typov tumorov.

Začiatkom 90-tych rokov 20. storočia sa potvrdila ako prognostický indikátor u spojovkového melanómu expresia alebo proliferácia bunkového jadrového antigénu - DNA polymerázový proteín. Imunohistologické vyšetrenie HMB-45 antigénu pomáha rozlíšiť melanocytické a amelanotické lézie; významnosť, špecificita a ultraštruktúrna lokalizácia HMB-45 antigénu u pigmentovaných nádorov je známa. V poslednom období sa uvádzajú

nové metódy liečby, najmä u karcinómov spojovky. Využitie brachyterapie ako metódy prvej voľby sa dostáva do popredia v prvých štádiach epitelovej dysplázie, ale aj karcinómov. Brachyterapia sa doporučuje najmä pre dobré kozmetické výsledky v porovnaní s inými, chirurgickými, viac-menej agresívnymi postupmi.

Primárne nezhubné nádory spojoviek môžu byť vrodené a prítomné už u novorodencov. Sú tvorené ektopickým tkanivom a vyskytujú sa spolu s ďalšími poruchami vývoja ako sú: fakomatózy, teleangiektázie, lymfangiómy. Medzi primárne nezhubné novotvary patrí aj epibulbárny dermoid (najčastejšie lokalizovaný v dolnom temporálnom kvadrante), ktorý niekedy postihuje aj rohovku. Ak obsahuje aj chĺpky, pôsobí trvalé dráždenie. Sem patrí ďalej dermoepiteliom, lipodermoid (býva bilaterálny v hornom temporálnom kvadrante, najmenej 5 mm od limbu); naevus vasculosus sa vyskytuje vo forme haemangioma simplex (capillare) a haemangioma cavernosum. Medzi neskoršie sa rozvíjajúce nezhubné nádory spojoviek patria papilómy, ktoré sa môžu zistiť už v detskom veku a môžu sa vyskytnúť aj cysty po poraneniach a adenómy. Časté sú pigmentované névy pozorované obyčajne už od narodenia.

Prekancerózy

Sú stavy so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu alebo priamo zmeny, ktorá je vlastne morfológickým predstupňom nádorového bujnenia a priamo smeruje k vývoju karcinómu. Patria sem: aktinická – solárna keratóza, Bowenova choroba a rôzne stupne dysplastických intraepitelových zmien.

Bowenova choroba – ide o carcinoma in situ dlaždicovobunkového typu, vyskytuje sa v koži mihalnice aj spojovke, najmä bulbárnej časti. V týchto léziách vrstevnatý dlaždicový epitel úplne stráca svoju pôvodnú architektúru stratifikácie a postupného vyzrievania smerom k povrchu v oploštelé, keratinizované vrstvy. Mitozy a výrazné bunkové atypie sa objavujú vo vnútri zhrubnutého epitelu aj vo vrchnejších vrstvách. Na povrchu môže byť lézia prekrytá tenkou aj silnejšou parakeratotickou krustou. Na spodine epitelu je zachovaná jeho bazálna membrána a nenachádzame intenzívny rast smerom do spodiny – invazívny rast je už znakom karcinómu, nie carcinoma in situ. Prechod k okolitému nenádorovému povrchovému epitelu tvoria úseky s ťažkými dysplastickými zmenami, niekedy táto zóna môže byť dosť široká, niekedy svojou plochou aj väčšia ako samotná lézia.

Samostatnú skupinu tvoria lézie spojovky (aj tarzálnej spojovky), ktoré vznikajú u pacientov s **plazmocytómom**.

4.3.1 Pigmentové (melanocytové) nádory

Rozdeľujeme ich na benígne (pigmentové névy) a nádory maligne (melanómy) a tak ako kožné, tieto nádory sa v spojovke či mihalnici vyskytujú vo väčšine prípadov u jedincov bielej rasy.

NEVUS PIGMENTOSUS

Najčastejšie sa objavujú v mladšom dospelom veku, svojou morfológiou a niekedy i klinickou problematikou sa veľmi podobajú névom iných lokalizácií. Typické kožné pigmentové névy sa môžu objavovať aj na kožnej strane mihalnice alebo na margu mihalnice. Tak ako u intrabulbárnych tumorov, veľká väčšina malígnych pigmentových tumorov vychádza práve z preexistujúceho névu. Pri sledovaní névov (fotodokumentáciou) ich malígna premena sa zriedka zaznamenáva. Morfologicky sa rozdeľujú na: zmiešané, junkčné a subepitelové (intradermové).

Na spojovke sa najčastejšie vyskytujú v epibulbárnej časti, často na limbe a perilimbálne. Častý je aj výskyt priamo na karunkule v nasálnom kútiku. Medzi kožnými melanocytárnymi névami tváre sa vyskytujú mihalnicové najčastejšie, čo zrejme súvisí s expozíciou tváre slnečnému žiareniu.

Névus pigmentosus mixtus

V spojovke sa vyskytuje najčastejšie. Tvorený je „hniezdami“ névových buniek podobne (benígne nádorovo transformované melanocyty) proliferujúce v bazálnej vrstve povrchového epitelu, ktoré sa oddeľujú od tejto tzv „junkčnej“ zóny a vcestujú do väzivovej strómy pod povrchovým epitelom, kde sa postupne môže nachádzať až väčšina týchto formácií už bez kontaktu s junkčnou zónou a bez známkov proliferácie. V spojovke je charakteristické aj formovanie epitelových inkluzívnych cýst v stróme pod povrchom lézie. Produkciou mucinóznych substancií v pohárikových bunkách v intrastromálne inkarcerovaných ostrovčekoch z povrchového epitelu môžu tieto cysty aj narastať objemovo tak, že vzbudzujú podozrenie na rast samotnej lézie a to vedie k ich excízii. Ide však o reaktívnu zmenu a samotné formovanie névu.

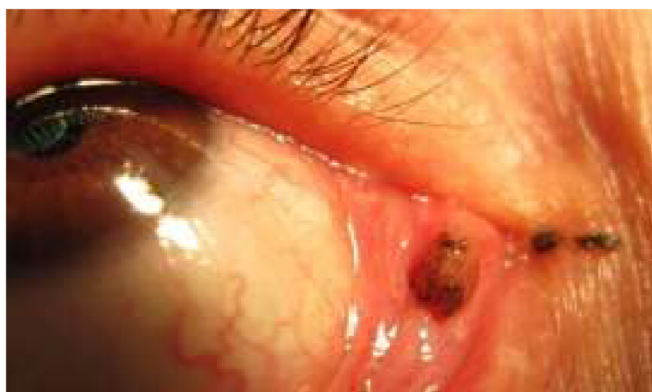
Zvláštnou formou sú tzv „balonovité“ bunky, ktorých subpopulácia môže dokonca v niektorých névoch až prevládať. Ide o objemné, svetlé bunky s uniformnými jadrami, bez cytologických známkov malignity. V objemnej cytoplazme bývajú ultrastukturálne popisované zmnožené, enzymaticky ale defektné štruktúry melanozómov, ktoré nie sú schopné dotvárať

melanínový pigment. Rizikom malígneho zvratu sa táto varianta nijako nelíši od bežnejších bunkových foriem.

Junkčný pigmentový névus

Tvorí ho hniezdovité formácie névových buniek lokalizovaných vo väzbe na bazálnu vrstvu povrchového epitelu, v tzv. „junkčnej zóne“. Táto forma pigmentového névu a spravidla nachádza v excíziách névov u detí, či mladších dospelých.

U melanocytárnych afekcií podobnej morfológie ako junkčný névus u starších dospelých je treba diferenciálne diagnosticky zvažovať iniciálnu fázu superficiálne sa šíriaceho melanómu či niektorú z tzv. premelanomových lézií (obr. 23).



Obr. 23 Névus karunkuly aj kože vnútorného kútika (foto – A. Furdová)

Subepitelový a intradermový pigmentový névus

Vyskytuje sa hlavne u starších dospelých, pričom názov subepitelový sa používa u lokalizácii v spojovke a intradermový v koži mihalnice. Aktivita v junkčnej zóne je u týchto lézií už vyhasnutá.

Lézie spojené s vyšším rizikom vzniku melanómu:

- syndróm dysplastických névov – autozomálne dominantne dedičné pomerne vzácne ochorenie a okulodermová melanocytóza známa pod názvom Ota nevus.
- Primárna akvirovaná melanóza (PAM) – mikroskopicky patria u tohoto typu okrem bunkových atypii aj známky agresívneho chovania voči okolitým štruktúram, hlavne k povrchovému epitelu, ktorý kryje celý povrch lézie, ďalej sa môže pagetoidne šíriť aj v stredných aj vrchných vrstvách. Stúpajúca tendencia k splývaniu hniezdovitých formácií v junkčnej zóne do súvislého infiltrátu je ďalším znakom prechodu lézie do melanómového štádia. Makroskopicky a teda aj klinicky sa považuje ložisko za suspektné, ak v teréne

plošne pigmentovanej spojovky pri PAM sa objavuje akákoľvek nodularita, vyklenujúce sa ložisko. Niekedy sa môže u PAM s atypiou objaviť aj niekoľko takýchto ložísk.

- u melanómov na kožnej strane mihalnice sa opisuje podobná tzv. pre-melanómová fáza, lézia typu lentigo maligna. Ide o kožnú melanocytárnu léziu vyskytujúcu sa spravidla u starších ľudí na oslnených častiach kože (biologicky obdobná forma karcinoma in situ) tzv. melanom in situ. Histologicky sú podobné obrazy ako u PAM s atypiami, vyznačujú sa väčšou ohraničenosťou.

MELANÓMY

Melanómy spojovky a mihalnice patria k najmalígnejším a prognosticky najnevyspytateľnejším malignitám vôbec. Incidencia je 10 – 20 krát nižšia ako u intrabulbárnych melanómov. Vznikajú malignizáciou melanocytárnej lézie typu pigmentového névu alebo na mieste premelanómových zmien typu PAM s atypiou alebo lentigo maligna, menej často sa pozoruje jeho vznik de novo, t. j. bez akejkoľvek predchádzajúcej melanocytárnej lézie (obr. 24).

Rozlišujeme 2 základné bunkové formy: vretenobunkový typ a epiteloidný typ. Na rozdiel od intrabulbárnych melanómov nepreukázal sa prognostický význam jednotlivých typov melanómu – rozdelenie ako Callenderova klasifikácia by u týchto lézií nemala význam.

V iniciálnych štádiách spojkového (aj mihalnicového) melanómu existujú 2 základné typy rastu – superficiálny a vertikálny. Pri povrchovom raste sa nádor šíri rovnobežne s povrchom spojovky. Takéto melanómy nazývame „superficiálne typy“, hoci aj u týchto foriem neskôr dochádza k vertikálnemu spôsobu rastu v ďalších fázach.



Obr. 24 Obrovský malígny melanóm vychádzajúci z oblasti mihalnice a spojovky (foto – A. Furdová)

Melanómy, ktoré rastú hneď od svojho začiatku smerom vertikálnym a vytvárajú tak skoro nodulárne ložisko, sú nazývané nodulárne typy melanómu. Nodulárny typ prognosticky menej priaznivý. Keďže bunkový typ nemá prognostický význam, maximálna hĺbka nádorovej infiltrácie je významná najmä v iniciálnych štádiách. Za prognosticky najpriaznivejšiu lokalizáciu sa považuje lokalizácia na epibulbárnej časti spojovky, ktorá je aj najčastejšia. Asi je to spôsobené aj tým, že skléra pod pomerne tenkou vrstvou spojovky je pre ďalšie šírenie nádoru relatívne odolnou bariérou s iba minimálnym cievny zásobením, zatiaľ čo niektoré mäkké tkanivá mihalnice a hlavne riedke väzivo v miestach fornixov spolu s karunkulou sú prognosticky najzávažnejšou lokalizáciou melanómu spojovky. Tu môže nádor rásť a môže preniknúť aj do lymfatických a krvných ciev.

Najčastejšou lokalizáciou melanómu v epibulbárnej časti spojovky je perilimbálna oblasť. Prognosticky priaznivou okolnosťou je lokalizácia melanómu epibulbárne – nasálne alebo temporálne- vzhľadom na ľahkú prístupnosť diagnostikovať léziu biomikroskopom a je umožnená a ľahko prístupná včasnej excízii. Korelácia medzi intenzitou pigmentácie v nádore a prognózou nebola pozorovaná.

4.3.2 Nepigmentované (nemelanocytové) nádory spojovky

Sú to pomerne časté afekcie, dobre prístupné pre diagnostiku aj samotný chirurgický výkon, ktorý však pri rozsiahlych nádoroch v pokročilých štádiách môže byť zložitý a vyžadujúci až interdisciplinárnu spoluprácu oftalmológa s plastickým chirurgom či otorinolaryngológom.

Z histogenetického hľadiska sú najčastejšou skupinou nemelanocytárne nádory spojovky a mihalnic nádory epitelové, ale stretávame sa aj s nádormi mezenchýmovými. Pravé lymfómy sa vyskytujú veľmi zriedkavo, častejšie nachádzame pseudolymfómy či nádory nepravé.

Benígne nádory spojovky

Najčastejší nádor epitelu je **papilóm**. Je to nádor dosahujúci väčšinou veľkosť niekoľko milimetrov tvorený nariasneným dobre diferencovaným povrchovým epitelom spojovky, v ktorom býva v rôznej miere zachovaná aj prímes hlienotvorných pohárikovitých buniek, ktoré odrážajú dobrú diferenciáciu nádorového epitelu. Papilómy sa môžu vyskytovať na spojovke epibulbárnej, aj palpebrálnej, dokonca aj na karunkule aj vo fornixe. Na vzniku papilómov sa často podieľa ľudský papillomavirus (HPV), ktorý môžeme dokázať

imunohistochemicky alebo genetickou analýzou. Malignizácia papilómov je síce v literatúre opísaná, ale ide o ojedinelé kazuistiky.

Pyogénny granulóm je útvar štrukturálne veľmi blízky kapilárnemu hemangiómu, ide však o hyperplastické nešpecifické granulačné tkanivo po predchádzajúcom lokálnom zápale (obr. 25).



Obr. 25 Pyogénny granulóm na tarzálnej strane v centre dolnej mihalnice (foto – A. Furdová)

V detskom veku pozorujeme ostrovčeky „zablúdeného“ tkaniva, ktoré ostáva v priebehu ontogenetického vývoja nezapojené do kontextu so svojim okolím (**hamartómy**, **choristómy**).

U dospelých nachádzame **lipómy**, **dermoid**. Dermoid môže byť v solídnej forme vyrastajúci ako plakovitý útvar episklerálnej alebo vo forme cystickej. Epibulbárne lipómy sú časté po 60-tom roku života.

4.3.3 Nepigmentované malígne nádory vychádzajúce zo spojovky

Vzhľadom na dobre viditeľnú a klinicky prístupnú lokalizáciu lézií, ktoré sú exponované noxám (slnečné žiarenie), malignita sa zachytáva v počiatočných štádiách. V praxi sa málokedy stretávame so zdrojmi metastatického rozsevu z týchto lokalizácií. Malignita týchto lézií sa pri včasnej diagnostike prejavuje skôr lokálnou agresivitou a invazivitou do okolia, čo pri snahe o kompletné odstránenie v pokročilejšom štádiu môže viesť až ku komplikovaným plastickým výkonom až výkonom mutilujúcim (exenterácia).

Najčastejšie sa vyskytujúce nemelanocytárne nádory mihalníc v pokročilých štádiách s prerastaním na spojovku a do spojovkového vaku sú: **bazalióm**, **mukoepidermoidný**

karcinóm, sebaceózný karcinóm, karcinóm z Merkelových buniek. Nádory, ktoré súčasne postihujú mihalnice aj spojovku sú: **dlaždicovobunkový karcinóm, lymfómy, leukemické infiltráty.**

V rámci oftalmológie sa problematike bazaliómov venuje zvýšená pozornosť, pretože neliečený nádor môže prerastaním do očnice spôsobiť až stratu oka. Liečba a rekonštrukčná chirurgia pokročilých štádií predstavuje neraz závažný estetický zásah. Často dochádza ku koincidencii rôznych typov a štádií karcinómov aj bazaliómu v rôznych anatomických lokalizáciách na tvári.

Lymfómy a leukemické infiltráty

Lymfoidné infiltráty sú v spojovke (resp. pod spojovkou) pomerne časté, ale pravé lymfómy sa vyskytujú veľmi zriedkavo. Aj keď pravé lymfómy sú v súčasnej dobe považované za nádory biologicky maligne, miera ich malignity kolíše. Lymfómy sú veľmi rozsiahlou a pestrú skupinou nádorov. V súčasnosti používaná REAL klasifikácia (Revised European-American Lymphoma Classification) umožňuje zaradenie jednotlivých typov lymfómov aj podľa stupňa ich malignity do skupiny s nižším stupňom malignity („low-grade“), so stredným („intermediate-grade“) a s vyšším stupňom malignity („high-grade“).

Pri odhade prognózy u lymfómu treba vziať do úvahy aj ďalšie okolnosti – či ide o izolovanú léziu spojovky alebo ide o jednu z manifestácií systémového nádorového postihnutia lymfatického systému. Asi v 80 % prípadov ide o izolované postihnutie spojovky, čo je prognosticky priaznivé. Nádory, ktoré postihujú izolovane spojovku sa radia k tzv. extranodálnym MALT-lymfómom (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), ktoré sa objavujú v typickej väzbe na niektoré sliznice a žľazové epitely. V systéme REAL klasifikácie ide väčšinou o non-hodgkinovské lymfómy typu B s nižším či stredným stupňom malignity. Charakteristickým znakom MALT-lymfómov je agresívne chovanie nádorového infiltrátu k pôvodnému epitelu, ktorý môže byť až úplne deštruovaný (lymfoepitelová lézia).

Systémové nádorové postihnutie lymfatického systému doprevádzajúce lymfómovú infiltráciu v spojovke v asi 20 % prípadov je prognosticky závažnou alternatívou. Môže sa manifestovať prejavmi ešte pred prejavmi na spojovke, súčasne s manifestáciou alebo neskôr v rôzne dlhom časovom odstupe po manifestácii na spojovke. Aj pri negatívnom celkovom hematologickom náleze je potrebné pacientov s lymfómom spojovky dlhodobo sledovať. Pre odhad prognózy je dôležitý typ lymfómu, stupeň jeho malignity vyplývajúci z typizácie a rozsah postihnutia lymfatického systému a krvotvorných tkanív.

Makroskopicky vyzerá lymfómový infiltrát ako nádorovitý útvar tvorený krehkým ružovým alebo šedoružovým tkanivom, môže sa objaviť v ktorejkoľvek časti spojovky, najčastejšie sa vyskytuje palpebrálne alebo v oblasti fornixu.. Lymfómový infiltrát býva jednostranný, nádorová infiltrácia spojovky pri myeloidnej či lymfatickej leukémii môže byť aj obojstranná. Kožné lymfómy sa v izolovanej lokalizácii na mihalniciach vyskytujú len veľmi sporadicky, dochádza k nim len pri generalizovaných kožných lymfómoch.

Metastatické a sekundárne nádory

Metastatické nádory vznikajú ako následok diskontinuitného šírenia zhubných nádorov z iných lokalizácií – ide o veľmi vzácne, zriedkavé prípady metastáz karcinómov (bronchogénny, žalúdka, hrubého čreva), či melanómov alebo iných nádorov.

Sekundárne nádory vznikajú šírením nádoru do spojovky alebo tkanív mihalnice per continuitatem a sú najčastejšie dôsledkom progresie vnútroočného melanómu, či v detskom veku retinoblastómu. Extrasklerálna nádorová progresia intraokulárnych tumorov je závažnou prognosticky nepriaznivou charakteristikou. Z nádorov orbity môžu infiltrovať spojovku alebo mihalnice rhabdomyosarkóm, lymfómy.

Nepravé nádory – pseudotumory

Vznikajú ako ložiskové tumoriformné alebo plakovité afekcie, ale ich histopatologická štruktúra nie je nádorovej povahy. Môže ísť o zápalové procesy (chalazeón - hordeolum), hyperplastické lézie (napr. pseudolymfóm spojovky), prípadne miestne nahromadenie patologického materiálu – amyloidu. Ich význam v klinickej praxi je najmä diferenciálne diagnostický, napríklad karcinóm Meibomovej žľazy môže byť dlhodobe považovaný za recidivujúci chalazeón.

4.4 Malígne nádory mihalníc v detskom veku

Najčastejším malígnym nádorom mihalníc v detskom veku je rhabdomyosarkóm, ktorý však postihuje najmä orbitu, a malígny lymfóm. Môžu mať kongenitálny pôvod a liečia sa najmä chemoterapiou. Rhabdomyosarkóm je vysoko malígny nádor, je najčastejším sarkómom mäkkých tkanív detského a mladého dospelého veku. Morfológicky rozlišujeme štyri typy rhabdomyosarkómov: embryonálny, botryoidný, alveolárny a pleomorfný.

5 LIEČBA

5.1 Chirurgická liečba

Hlavným cieľom chirurgickej liečby je odstrániť celý malígny tumor a zároveň zachovať čo najviac zdravého tkaniva, ako je to možné. Väčšina malých BCC môže byť vyliečená excíziou tumoru s 3 mm lemom okolitého tkaniva, ktoré klinicky vyzerá bez infiltrácie okolitého tkaniva. Radikálnejšie chirurgické excízie sú nevyhnutné pre veľké BCC a agresívne tumory, ako je SCC a SGC.

5.1.1 Chirurgická excízia

Pre plánovanie techniky excízie tumoru v oblasti mihalnice je dôležité vedieť vzdialenosť medzi léziou a okrajom mihalnice. Keď je lézia menej ako 4 mm od okraja mihalnice, tumor je resekovaný v celej hrúbke mihalnice. Ak je viac ako 4 mm od okraja mihalnice, preferuje sa resekcia v parciálnej hrúbke (obr. 26).



Obr. 26 Typická lokalizácia bazocelulárneho karcinómu vo vnútornom kútiku pravého oka – označené okraje nádorového ložiska, pred excíziou (hore) a po excízii a lalokovej plastike dolnej mihalnice (dolu), (foto A. Furdová)

Pri excízii malígneho tumoru je dôležité skontrolovať okraje, či neobsahujú rezíduá tumoru, aby sme vedeli pri negatívnom výsledku vyradiť pacienta z ďalšej aktívnej liečby. Rekonštrukcia mihalnice v prípade prítomnosti reziduálneho tumoru zmení pôvodnú polohu okraja resekovaného tumoru a môže ho posunúť do hlbšej vrstvy. Kontrolu okraja resekcie môžeme dosiahnuť technikou štandardných zmrazených rezov alebo Mohsovou mikrografickou chirurgiou. Pre niektoré typy tumorov (malígný melanóm, sebaceózný karcinóm) nie sú tieto techniky kontroly okrajov spoľahlivé. Pri týchto typoch tumorov môžeme plánovať oneskorenú rekonštrukciu vzniknutých defektov tak, že sa viackrát po sebe rezy z okrajov preskúmajú na potvrdenie kompletnej resekcie tumoru pred podstúpením rekonštrukcie.

1. **Technika štandardných zmrazených rezov** – zahŕňa histologické vyšetrenie okrajov excidovanej vzorky počas operácie kvôli tomu, aby sme sa uistili, že v nich nie sú nádorové bunky. Ak nie sú detekované žiadne nádorové bunky, nasleduje rekonštrukcia mihalnice. Ak sú bunky tumoru prítomné v určitej oblasti, je vykonaná ďalšia excízia, až kým je vzorka bez nádorových buniek.
2. **Mohsova mikrografická chirurgia** – zahŕňa excíziu s viacerými horizontálnymi zmrazenými rezmi pod povrchom tumoru. Rezy sú potom farebne kódované alebo zmapované kvôli identifikácii akýchkoľvek zvyšných oblastí tumoru. Hoci je to časovo pomerne náročné, maximalizuje to šancu na úplnú excíziu tumoru s minimálnym obetovaním normálneho tkaniva. Je to vhodná technika pre tumory, ktoré rastú difúzne a majú nedefinovateľné okraje s prstovitým šírením, ako je sklerotizujúci BCC, SGC, rekurentné tumory a tie, ktoré zahŕňajú mediálny a laterálny okraj mihalnice.

5.1.2 **Rekonštrukcia defektov v čiastočnej hrúbke mihalnice**

Pri týchto defektoch máme niekoľko možností:

- a) priame zašitie rany
- b) použitie kožného laloku
- c) použitie kožného transplantátu
- d) spontánna granulácia

Ak chceme ranu priamo zašiť, pokúšame sa orientovať ranu v rámci periokulárnych dynamických línií (Langerove línie). Táto orientácia bude minimalizovať tenziu pri hojení jazvy. Výnimku v tomto pravidle tvoria zákroky na dolnej mihalnici. Ak sú nad tarzálnou platničkou, šijeme ich vo vertikálnej rovine. Ak by sa defekt v mieste prednej lamely dolnej

mihalnice zatvoril v horizontálnej rovine, mohol by túto lamelu skrátiť a vytvorilo by sa pooperačné ektropium.

Ak necháme ranu po resekcii spontánne granulovať, má to svoje výhody i nevýhody. Medzi nevýhody patrí predĺžené hojenie a distorzia okolitých štruktúr fibrotickou jazvou. Ak zahŕňa vzniknutý defekt tkanivo posteriórnej lamely, nemôžeme ho nechať spontánne granulovať. Výhodné je nechať ranu spontánne granulovať pri nádoroch, ako je malígny melanóm a sebaceózný karcinóm, kde zmrazené rezy ani Mohsova mikrografická chirurgia nevedia spoľahlivo potvrdiť, že okraje resekcie sú voľné. Pri spontánnej granulácii sa poloha okrajov nezmení, a tým získavame možnosť ich neskôr skontrolovať, či sú bez zvyškov tumoru.

Techniky s použitím kožného laloka sú najčastejšie používanou možnosťou pri defektoch v čiastočnej hrúbke mihalnice. Sú výhodné z dvoch dôvodov. Prvým z nich je, že predná lamela mihalnice sa zahojí s vytvorením menšej kontraktúry. A po druhé, životaschopné cievne riečisko na spodnej časti laloku vie zabezpečiť väčšiu úroveň výživy než transplantát v celej hrúbke kože. Laloky môžeme rozdeliť na dva typy: posuvné laloky- priamo sa prenesú z iného miesta a priložia sa na defekt, a rotačné laloky- tkanivo je otočené a priložené na defekt.

5.1.3 **Rekonštrukcia defektov v celej hrúbke mihalnice**

Keď sú tumory vzdialené menej ako 4 mm od okraja mihalnice, resekujeme ich zvyčajne v celej hrúbke mihalnice. Výnimkou sú menšie, benígne tumory. V prvom rade je dôležité správne uzavretie okraja mihalnice. Na tomto kroku zvyčajne závisia ďalšie postupy. Zachovaním správneho smerovania rias zabránime trichiáze.

Defekty postihujúce prednú aj zadnú lamelu mihalnice môžeme zašiť priamou sutúrou, alebo rekonštruovať s použitím tarzálnej transpozície, rotačného laloka, autogénnych voľných transplantátov, alebo tarzálnych náhrad (vhodným materiálom je aurikulárna chrupka, chondromukóza nosného septa alebo mukóza tvrdého podnebia, eventuálne syntetické náhrady). Väčšinu týchto výkonov môžeme robiť v lokálnej anestéze, okrem detí a úzkostlivých dospelých.

Priama sutúra sa využíva pri defektoch, ktoré postihujú mihalnicu do jednej tretiny jej dĺžky. Pred vlastnou sutúrou musí byť defekt upravený do pentagonálneho tvaru. Výkon obvyčajne začíname založením intermarginálneho alebo dočasného stehu, ktorým adaptujeme okraj mihalnice. Ďalej šijeme jednotlivými stehmi po vrstvách, najprv použijeme vstrebateľný

šicí materiál na šitie tarzálnej platničky, na šitie kože môžeme použiť nevstrebateľný materiál. Ak je napätie v takto uzavretej mihalnici príliš veľké, je potrebné k výkonu pripojiť laterálnu kantolýzu, teda rozrušenie vonkajšieho tarzálneho ligamenta štvor- až päťmilimetrovou incíziou vonkajšieho kútika.

Pre korekciu defektov s veľkosťou od jednej do dvoch tretín mihalnice sa používa metóda semicirkulárneho rotačného laloka – Tenzelova plastika. Keďže je kombinovaná s priamou sutúrou, základnou podmienkou tohto výkonu je rezídium tarzálnej platničky na oboch stranách excízie. Lína rezu celého laloka začína vo vonkajšom kútiku, opisuje polkruh s priemerom dvoch centimetrov, vedie nahor a temporálne, pričom neprekráča hranicu vonkajšieho okraja obočia. Ďalej urobíme laterálnu kantolýzu. Po priamej sutúre okrajov defektu celý lalok mobilizujeme a s jeho pomocou vytvárame „nový“ vonkajší kútik. Istou modifikáciou tohto postupu je Mustardova technika, ktorá rozširuje líniu rezu až do preaurikulárnej oblasti.

Pri veľkosti defektu na dolnej mihalnici nad 90 % dĺžky mihalnice ho prekrývame pomocou techniky s použitím Hughesovho transkonjunktiválneho laloka. Princípom je premiestnenie časti zadnej lamely hornej mihalnice s časťou tarzu a Mullerovho svalu a jej následná fixácia na mieste excidovanej časti dolnej mihalnice. Týmto vzniknutý defekt na hornej mihalnici nahradíme jednoduchým vertikálnym posunom kože alebo voľným kožným transplantátom. Po tri- až šesťtýždňovej prestávke nasleduje druhá operácia, pri ktorej rozrušíme lalok asi 1 milimeter nad novo vyformovaným okrajom dolnej mihalnice a potom kožný a spojovkový list rany adaptujeme pokračovacím stehom. Týmto spôsobom môžu byť úspešne korigované defekty postihujúce veľmi veľkú časť dolnej mihalnice.

Takmer identicky prebieha operácia technikou Cutlera – Bearda, ktorá sa používa pri rekonštrukcii defektov postihujúcich viac ako 90 % hornej mihalnice. Na korekciu tohto defektu využívame lamelu dolnej mihalnice, ktorá obsahuje kožu, sval a spojovku. Horizontálnu hranicu laloka tvorí línia idúca paralelne vo vzdialenosti asi 5 milimetrov od okraja mihalnice, vertikálna hranica je kolmá na túto líniu po oboch stranách. Mobilizovaný lalok podvlečíme pod „mostíkom“ tvoreným okrajom dolnej mihalnice a fixujeme ho k stranám recipientného defektu. Lalok rozrušíme po 4 týždňoch.

Operačné potupy spojené s autotransplantátom kože (podľa Berana), a iné (plastika podľa Dieffenbacha, plastika podľa Frickeho, plastika podľa Knappa, plastika rotačným glabelárnym lalokom, plastika sec.Hughes) vykonáva oftalmológ v spolupráci s plastickým chirurgom.

5.1.4 Exenterácia orbity

Exenterácia orbity môže byť indikovaná pri prerastaní nádorov mihalnice do orbity. Kontraindikáciou k vykonaniu exenterácie je generalizácia pôvodného malígneho ochorenia.

Pri jednoduchej exenterácii vedieme kožný rez nad okrajom očnice až po periost. Podľa toho, ako to charakter afekcie dovoľuje, ponecháme kožu mihalníc pre lepšie prekrytie následného defektu. Po uvoľnení periostu na okraji očnice a prerušení vonkajšieho a vnútorného ligamenta je ďalšia preparácia operačným nástrojom či prstom jednoduchá, pretože periost je na kosti len položený. Snažíme sa neporušiť mediálnu stenu očnice, pretože následnú komunikáciu s dutinami nie je možné uzavrieť. Prerastajúce sliznice potom predlžujú hojenie a ťažkosti vznikajú aj pri definitívnom riešení epitézou. Po uvoľnení orbitálneho obsahu stopku odstrihneme až po hrot. Vzniknutý pahýľ s krvácajúcou arteria ophtalmica koagulujeme alebo ošetríme opichom. Zbytky svalov sú dobrým zdrojom pre následnú granuláciu, zbytky tuku však odstraňujeme. Kožné okraje rany sa dajú fixovať ku kosti po prevrtaní otvorov, do dutiny vhrnieme ponechanú kožu mihalníc a prekryjeme masťným tylom. Pri nekomplikovanom hojení je dutina za niekoľko týždňov pokrytá granulačným tkanivom. Hojenie je možné urýchliť prekrytím obnaženej kosti kožným štepom ihneď po exenterácii. V prípade, že tak neurobíme a epidermizácia z orbitálneho vchodu neprebíha dostatočne rýchlo, je možné na čisté granulácie položiť epidermálny štep odobratý z vnútornej strany ramena. Definitívnym kozmetickým riešením je krytie epitézou.

Rozšírená exenterácia znamená zväčšenie výkonu. Podľa charakteru nádoru ide buď o kombináciu jednoduchej exenterácie s väčšou resekciou kože, najčastejšie ale resekujeme kosť pre zjavnú či suspektnú propagáciu nádoru. Príkladom je resekcia vnútorného okraja orbity pri penetrujúcich nádoroch mihalníc.

5.1.5 Kazuistiky exenterácie očnice pre bazocelulárny karcinóm

Pri prerastaní procesu do orbity a dutín v štádiu T3 a T4 dochádza k deštrukcii a strate očnej gule, v niektorých prípadoch je nutná až exenterácia orbity alebo rozsiahlejšie radikálne výkony. U výrazne lokálne pokročilých bazaliómov v tejto oblasti s vysokým rizikom lokálnej recidívy po excízii alebo neakceptovateľným očakávaným kozmetickým efektom, u pacientov vo vysokom veku alebo opakovane recidivujúcich lézií je vhodným riešením definitívna rádioterapia. V niektorých výnimočných prípadoch pri nemožnosti uskutočnenia chirurgického výkonu môže byť definitívnou alternatívou aj izolovaná rádioterapia. Vo veľmi

ojedinelých prípadoch prerastajúcich bazocelulárnych karcinómov do očnice je aj dnes indikovaná exenterácia očnice so zdĺhavou pooperačnou starostlivosťou, až pokiaľ je možné po prehojení individuálne zhotoviť epitézu očnice na prekrytie kozmetického defektu.

Kazustika 1

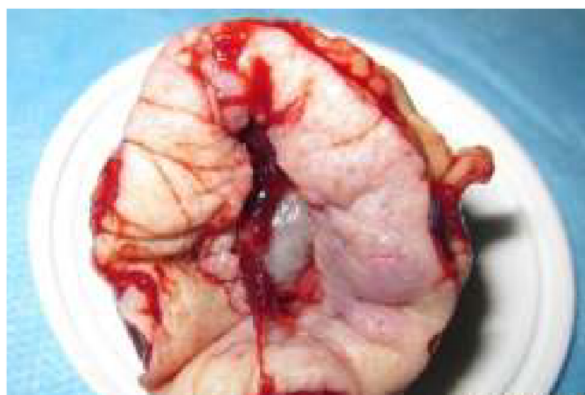
Pacient odoslaný na Kliniku oftalmológie LFUK a UN s nálezom spotrebovanej hornej aj dolnej mihalnice nádorovým procesom, s bolesťami ľavého oka, nevie uviesť, prečo nebol na očnom vyšetrení v minulosti (obr. 27).



Obr. 27 Klinický obraz infiltrujúceho bazocelulárneho karcinómu do očnice pri prijatí na hospitalizáciu a indikácii exenterácie očnice (podľa Furdová, 2015)

Zobrazovacie vyšetrovacie metódy nepotvrdili prerastanie do paranazálnych dutín. Indikovaná exenterácia očnice pre bazalióm T4 N0 M0 (obr. 28).

Histopatologicky potvrdený bazalióm G2, sčasti nodulárny, sčasti adenoidnocystický typ, nádor miestami začínal prerastať do steny bulbu.



Obr. 28 Detail tkanív po exenterácii očnice pred odoslaním na histopatologické vyšetrenie (podľa Furdová, 2015)

Hojenie po exenterácii bez komplikácií (obr. 29, 30).



Obr. 29 Hojenie dutiny očnice 3 týždne od exenterácie (podľa Furdová, 2015)



Obr. 30 Priebeh hojenia dutiny očnice – 1 rok od exenterácie, bez recidívy (podľa Furdová, 2015)

Pacient odoslaný na zhotovenie individuálnej silikónovej epitézy ľavej očnice (obr. 31, 32, 33).



Obr. 31 Detail epitézy na ráme okuliarov, pohľad zozadu (podľa Furdová, 2015)



Obr. 32 Detail epitézy na ráme okuliarov, pohľad spredu (podľa Furdová, 2015)



Obr. 33 Pacienta s nasadenou epitézou v ráme okuliarov (podľa Furdová, 2015)

V r. 2014 v rámci dispenzárneho sledovania vyšetrený aj celkovo, namerané zvýšené hladiny IL-1b a TNF-a, ktoré môžu svedčiť o aktivácii lymfocytomonocelulárneho systému. Namerané zvýšené hladiny protizápalového cytokínu IL-10, chemokínu IL-8 (regulácia chemotaktickej aktivity neutrofilných granulocytov) a chemokínu MIG (aktivácia TH1 lymfocytov). Pľúcne polia čisté.

Po 2 rokoch od exenterácie pre recidívu v temporálnej časti (obr. 34) v rozsahu 1 x 1 cm indikovaná lokálna rádioterapia na očnicu vľavo v dávke TD: 50,0 Gy.



Obr. 34 Po dvoch rokoch od exenterácie recidíva v temporálnej oblasti ľavej očnice (foto – autor)

Liečbu pri podpornej a medikamentóznej liečbe ako aj pri lokálnom podávaní antibiotík toleroval dobre. Po ukončení sa objavila rádiodermatitída I.- II. stupňa, výraznejšie v apexe očnice.

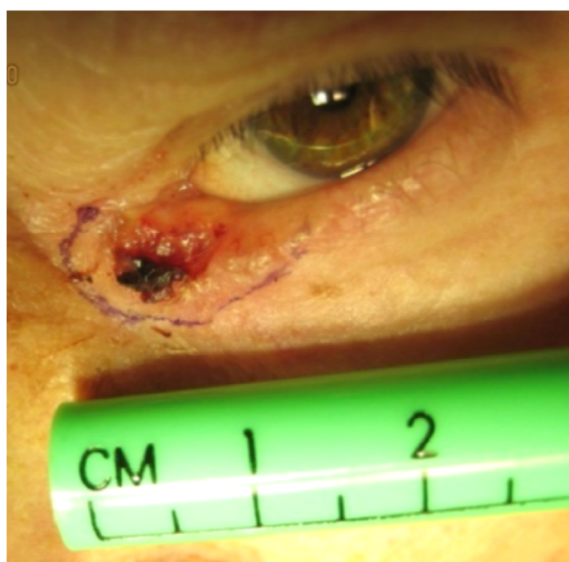
Kazustika 2

Pacient, podľa dokumentácie už v r. 2005 bol potvrdený bazalióm v oblasti vnútorného kútika na inom pracovisku. Bol odoslaný na Kliniku oftalmológie LFUK a UN v r. 2007 s exulcerovaným ložiskom v oblasti dolného slzného bodu. V excidovanej vzorke z r. 2007 bol histopatologicky potvrdený bazocelulárny karcinóm G1 (obr. 35, 36).

Následne bol dispenzarizovaný a potom sledovaný na Klinike oftalmológie LFUK a UN v 1 ročných intervaloch (obr. 37, 38, 39).



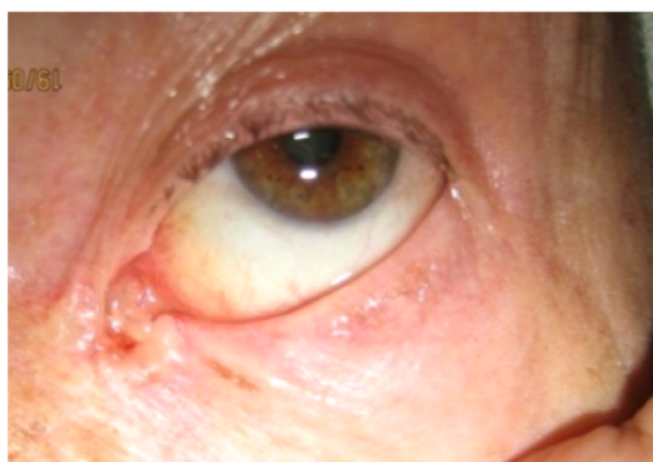
Obr. 35 Klinický nález infiltrujúceho bazaliómu v oblasti dolného slzného bodu (podľa Furdová, 2015)



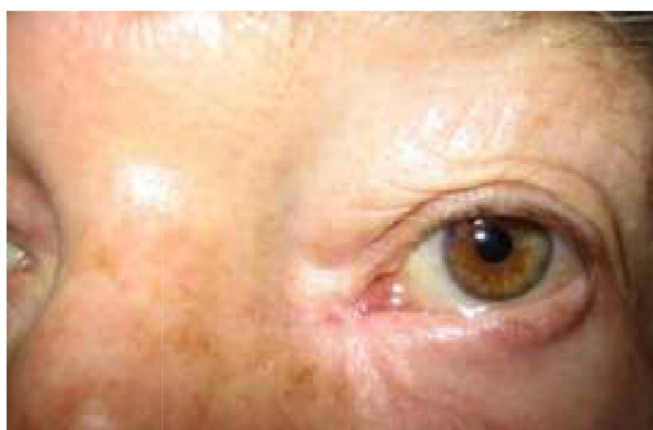
Obr. 36 Zakreslenie rozsahu ložiska v oblasti dolného slzného bodu pred excíziou (histologické vyšetrenie potvrdilo bazocelulárny karcinóm G1, nodulárny typ), (podľa Furdová, 2015)



Obr. 37 Hojenie bez komplikácií - 2 týždne po excízii (podľa Furdová, 2015)



Obr. 38 Klinický obraz 1 rok po primárnej excízii (podľa Furdová, 2015)



Obr. 39 Klinický obraz 2 roky po primárnej excízii (podľa Furdová, 2015)

V r. 2010 bola potvrdená recidíva v oblasti vnútorného kútika; podľa zobrazovacích vyšetrovacích metód bez prerastania do paranazálnych dutín (obr. 40, 41).



Obr. 40 Klinický obraz 3 roky po primárnej excízii suspektná recidíva (podľa Furdová, 2015)

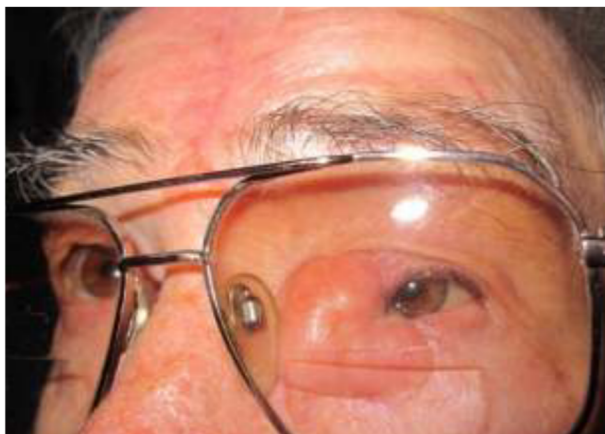


Obr. 41 Recidíva v oblasti vnútorného kútika (podľa Furdová, 2015)

Pacient absolvoval operáciu katarakty na oboch očiach bez komplikácií. Subjektívne ale pretrvávalo „hnisanie“ vnútorného kútika vľavo. Indikovaná bola radikálna excízia vnútorného kútika vľavo, plastika sec. Blaskowitz, rotačný lalok z čela (obr. 42, 43). Histopatologicky bol potvrdený bazalióm G2, nodulárny typ; nádor sa šírila pod intaktným povrchom, vzorka z oblasti karunkuly bola tiež infiltrovaná bazaliómom G2.

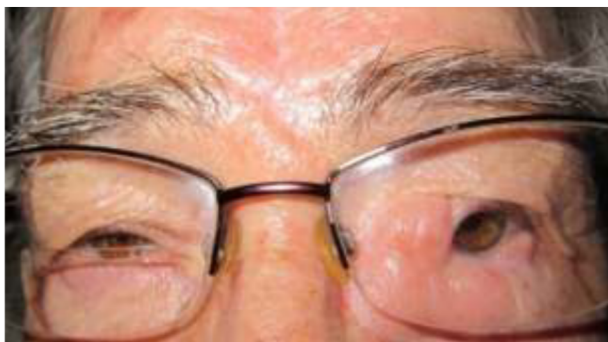


Obr. 42 Indikovaná široká excízia a plastika – klinický obraz po lalokovej plastike (podľa Furdová, 2015)



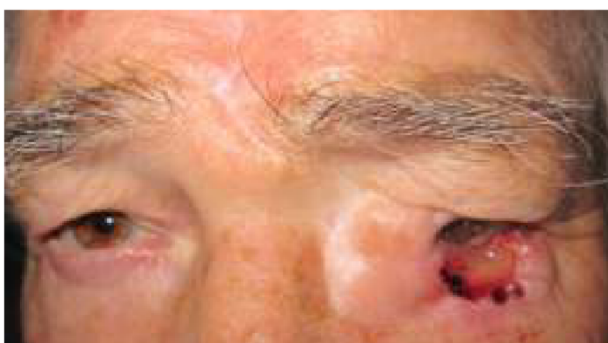
Obr. 43 Pacient po plastike s bifokálnymi okuliarmi (podľa Furdová, 2015)

Po dvoch rokoch bol pacient bez recidívy (obr. 44).



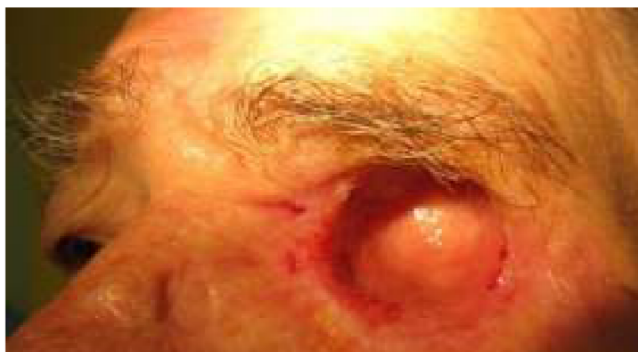
Obr. 44 Kontrolné vyšetrenie o 2 roky, pacient bez ťažkostí (podľa Furdová, 2015)

Na ďalšiu kontrolu sa nedostavil a až v máji 2014 prichádza na predvolanie s infiltráciou v oblasti dolnej mihalnice na hranici laloku a infiltráciou očnice (obr. 45).



Obr. 45 Kontrola po ďalších dvoch rokoch od posledného vyšetrenia, recidíva v oblasti dolnej mihalnice, infiltrácia až do hrotu očnice, infiltrácia extraokulárnych svalov, bez známk prerastania do paranasálnych dutín podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (podľa Furdová, 2015)

Podľa zobrazovacích vyšetrovacích metód nebolo prítomné prerastanie do dutín. Bola indikovaná len exenterácia očnice (obr. 46, 47). Histopatologické vyšetrenie po exenterácii očnice potvrdilo bazalióm v štádiu G2.



Obr. 46 Po exenterácii očnice hojenie bez komplikácií (podľa Furdová, 2015)



Obr. 47 Priebeh hojenia o ďalší mesiac (podľa Furdová, 2015)

Hojenie dutiny po exenterácii bolo bez komplikácií. Pacientovi bola zhotovená individuálna silikónová epitéza ľavej očnice (obr. 48).



Obr. 48 Pacient s epitéziou ľavej očnice na ráme okuliarov nasadenou na tvár (podľa Furdová, 2015)

5.2 Rádioterapia

Rádioterapia využíva ionizujúce žiarenie na liečbu malígnych nádorov aj v oblasti hlavy. Patrí medzi mladé lekárske odbory, v posledných rokoch jej zásadný rozvoj prinieslo používanie vysokoenergetického ožarovania (vysokoenergetická a megavoltová terapia). Vysokoenergetická terapia zahŕňa: žiarenie X (produkované v urýchľovačoch s energiou nad 1 MeV), žiarenie gama - rádioizotopových ožarovačov (od 0,661 MeV) a žiarenie beta s energiou nad 6 MeV. Megavoltová terapia dnes pokrýva pásmo energie žiarenia od 1 MeV do 70 MeV, avšak v klinickej praxi sa využíva žiarenie v pásme energie do 45 MeV. Oproti konvenčnej rontgenovej liečbe má megavoltová terapia výhodu prieniku do hlbších tkanív, ako aj iné ďalšie výhody: nízku povrchovú dávku – efekt „šetrenia“ kože, zvýšenú toleranciu tkanív, rovnakú absorpciu v kostiach ako v mäkkých tkanivách, menšiu závislosť hĺbkovej dávky od veľkosti poľa, menší polotieň a ďalšie, vďaka ktorým sa megavoltová rádioterapia stala jednou zo základných modalít liečby v onkológii.

Rádioterapia v oftalmoonkológii sa rozdeľuje podľa druhu aplikácie žiarenia na:

- a) brachyterapia – zdroj žiarenia sa zavádza priamo do nádorového tkaniva, alebo do jeho tesnej blízkosti.
- b) externá rádioterapia – zdroj žiarenia je mimo pacienta. Používa sa ako polohľbková rontgenová terapia, hľbková rádioterapia, ortovoltážna terapia, megavoltová terapia, brzdné X žiarenie v urýchľovačoch, izotopové žiarenie, elektróny s energiou nad 3 MeV, hadrónové žiarenie.

Indikácie

Indikáciou na paliatívnu rádioterapiu nádorov mihalníc sú nodulo-ulceratívne bazocelulárne karcinómy, ktoré nezahŕňajú oblasť mediálneho okraja mihalnice u pacientov, ktorí nie sú vhodní na operačné riešenie, alebo ho odmietnu. Používa sa aj ako adjuvantná liečba po chirurgickej excízii nádoru pri recidívach. Rádioterapia je vhodnou modalitou pri terapii Kaposiho sarkómu, ktorý je veľmi rádiosenzitívny.

Kontraindikácie

Pri bazocelulárnych karcinómoch lokalizovaných v mediálnom kútiku nemožno použiť externú rádioterapiu ako jedinou metódu liečby, keďže často infiltrujú do hlbších vrstiev. Taktiež sa rádioterapia nepoužíva pri tumoroch lokalizovaných na hornej mihalnici, pretože následné jazvenie by viedlo k chronickému pocitu dyskomfortu.

Agresívne tumory, ako je sklerotizujúci BCC, SCC a SGC sú takisto kontraindikované na liečbu rádioterapiou. Externá rádioterapia sa využíva len pri pokročilých štádiách ochorenia ako paliatívna forma liečby. Brachyterapia sa využíva v indikovaných prípadoch pri recidívach.

Komplikácie

Medzi potenciálne komplikácie rádioterapie patrí: poškodenie kože a madarosis (strata rias), stenóza ductus nasolacimalis po ožiarení oblasti mediálneho kútika oka, poškodenie predného segmentu oka. Môže zapríčiniť jazvenie spojovky, vznik suchého oka, keratopatie a katarakty, retinopatiu a neuropatiu zrkového nervu.

5.2.1 Brachyterapia

Brachyterapia je použitie cielenej lokálnej aplikácie ionizujúceho žiarenia na liečbu nádoru. Používa sa vo forme intrakavitárnej (zdroj žiarenia je umiestnený v dutom orgáne), intraluminárnej (zdroj sa nachádza vnútri trubicového orgánu), intersticiálnej (žiarenie sa aplikuje priamo do nádoru) a vo forme muláže, kedy je zdroj priamo na povrchu nádoru. Indikáciou na brachyterapiu sú málo objemné nádory, pretože rozsiahle aplikácie sú spojené s vyšším stupňom nehomogenity dávkovej distribúcie a s rizikom nekrózy.

Nevýhodou brachyterapie je jej invazivita. Väčšina doterajších klinických skúseností s brachyterapiou sa týka brachyterapie s nízkym dávkovým príkonom (LDR). Ako vysoký dávkový príkon (HDR) označujeme 12 a viac Grayov za hodinu. V súčasnosti sa na túto liečbu uplatňujú prístroje s ^{192}Ir ako zdrojom žiarenia. V oftalmoonkológii sa používajú β a γ žiariče uzavreté v špeciálnych aplikátoroch. Na Slovensku sa používa intersticiálna brachyterapia aplikáciou ^{192}Ir žiariča pri liečbe bazocelulárnych a spinocelulárnych karcinómov mihalníc. ^{192}Ir sa vopred implantuje do ihliel a nechá sa pôsobiť v oblasti tumoru. Výhodou je, že pri brachyterapii je zasiahnutá len tá časť oka (kože) pacienta, na ktorej je lokalizovaný nádor. Adjuvantná brachyterapia po chirurgickej liečbe nádoru sa využíva najmä tam, kde hrozí až exenterácia orbity v prípade inkompletnej excízie nádoru.

5.2.2 Brachyterapia HDR ^{192}Ir pre bazocelulárny karcinóm

Primárna terapia bazaliómu v oblasti dolnej mihalnice a vnútorného kútika je zásadne chirurgická. Široká excízia ložiska s voľnými resekcijnými okrajmi (aspoň 2-3 mm) je vysoko

efektívnym riešením s 5-ročnou mierou lokálnej recidívy kurencie do 10 %. Vzhľadom na veľkosť defektu po primárnej excízii je u 80 % pacientov prípadov nutné pokračovať rekonštrukčnou operáciou. Niektoré pokročilé lézie vyžadujú rozsiahle chirurgické intervencie a je nutné pristúpiť aj k mutilujúcim výkonom - exenterácia orbity.

Pri pozitívnych resekčných okrajoch po nedostatočnej primárnej excízii (napr. neskúseným chirurgom) je na zváženie indikácia reexcízie. U pokročilých štádií bazaliómov s vysokým rizikom lokálnej recidívy po operácii je vhodným riešením definitívna rádioterapia.

V minulosti, najmä v 70-tych rokoch 20. storočia štandardne používaná externá rádioterapia v monoterapii (väčšinou ^{60}Co) pri liečbe bazaliómov v oblasti dolnej mihalnice a vnútorného kútika je už prekonaná vzhľadom na postradiačné jazvovité zmeny okolia, pričom v niektorých iných lokalizáciach je táto liečba dodnes považovaná za vysoko efektívnu.

Po inkompletnej excízii, u recidivujúcich malígnych nádorov mihalníc alebo pri nemožnosti chirurgického riešenia sa v súčasnosti dostáva do popredia HDR brachyterapia. Výhodou brachyterapie je možnosť koncentrácie dávky žiarenia do malého objemu a prudký spád dávky do okolia s potenciálom šetrenia okolitých tkanív. Brachyterapia má oproti chirurgii teoretickú výhodu v tom, že umožňuje pokryť vysokou dávkou väčšie oblasti kože (makroskopické ochorenie, mikroskopické ochorenie, bezpečnostný lem) bez nutnosti nevratného poškodenia okolitých tkanív. Brachyterapia v liečbe kožných nádorov môže byť realizovaná intersticiálnou cestou (chirurgické zavedenie brachyterapeutických aplikátorov priamo do tkaniva nádoru punkciou) alebo povrchovo. Povrchová brachyterapia sa realizuje využitím štandardných aplikátorov (napr. Leipzig Applicator, Brock Applicator, Nucletron BV, Holansko), alebo na mieru pripravených muláží. Štandardné aplikátory sa vyznačujú jednoduchosťou použitia, dobrou reproducibilitou liečby, avšak neumožňujú použitie pre nepravidelné ložiská a v „zakrivenom“ nepravidelnom teréne ako je periokulárna oblasť.

Individuálne zhotovené povrchové muláže umožňujú prekonať vyššie uvedené okolnosti, avšak vyžadujú dlhšiu prípravu. Princíp muláže spočíva vo vytvorení nosiča príslušnej hrúbky, ktorý dostatočne kopíruje povrch danej oblasti a nesie plastové aplikátory pre brachyterapiu. Nosiče možno zhotoviť z rôznych materiálov, napr. dentálnych alebo termoplastických materiálov. Na nosič sa následne fixujú vo vzdialenosti 5-10 mm plastové aplikátory rešpektujúce tvar a hĺbku cieľového objemu. K výpočtu dávkovej distribúcie sa používajú plánovacie systémy, ktoré rekonštruujú priestorovú distribúciu jednotlivých aplikátorov a vytvoria izodózový plán vo zvolených rovinách. Výsledná dávková distribúcia sa vytvára sumáciou dávok v jednotlivých stop pozíciách ^{192}Ir žiariča. Následné použitie

individuálne zhotoveného aplikátora je jednoduché, dobre reprodukovateľné, pre pacienta komfortné a celá liečba môže byť ambulantnou formou.

Kazuistiky

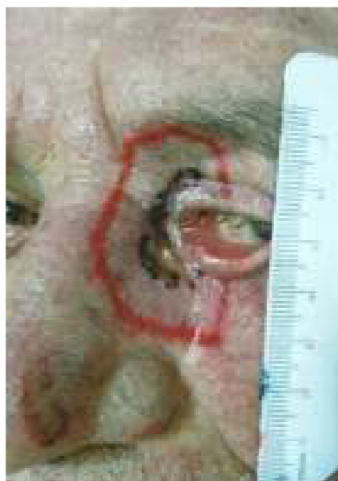
U 3 pacientov s recidivujúcim bazaliómom vnútorného kútika a dolnej mihalnice po inkompletnej excízii dolnej mihalnice sme po potvrdení recidívy histologickým vyšetrením indikovali ambulantne adjuvantnú HDR ^{192}Ir brachyterapiu.

Liečbu žiarením sme indikovali po vybratí stehov vo forme povrchovej individuálne zhotovenej muláže na oblasť jazvy a recidívy s lemom 5-10 mm. U každého pacienta bolo realizované MRI vyšetrenie očnice (obr. 49).

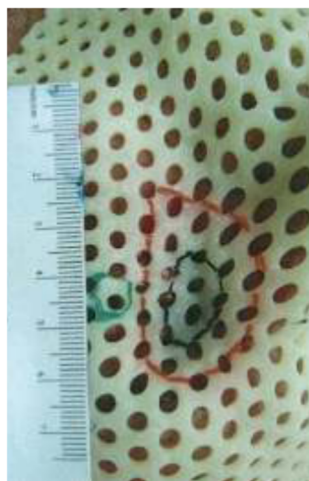
Pre každého pacienta bola zhotovená ako nosič individuálna termoplastická maska (Orfit industries, Belgicko), na ktorej boli fixované plastické aplikátory pre brachyterapiu (Flexible implant tube 6F, Nucletron, Holansko), (obr. 50, 51, 52, 53). Nasledovala 2D ortogonálna rekonštrukcia a výpočet dávky s následnou geometrickou optimalizáciou. U všetkých 3 pacientov sme aplikovali jednotlivú dávku 4,5 Gy v 10 frakciách (1 frakcia denne, 5 frakcií týždenne), čo biologicky predstavovalo dávku na tumor 54,4 Gy EQD2 ($\alpha/\beta=10$, LQ model). Počas liečby bol bulbus bol štandardne krytý Tungsten eye shield aplikátorom (Civco, USA). Všetci pacienti absolvovali liečbu ambulantne.



Obr. 49 MRI vyšetrenie orbity s infiltráciou mediálneho kútika ľavého oka u pacienta pred HDR brachyterapiou (podľa Furdová, 2013)



Obr. 50 Zakreslenie recidivujúceho ložiska (čierna farba) s lemom 5 - 10 mm (červená farba) pred vytvorením orfitovej masky (podľa Furdová, 2013)



Obr. 51 Naznačenie cieľového objemu (červená farba) a šošovky (zelená farba) na orfitovej maske (podľa Furdová, 2013)



Obr. 52 Uloženie ochrany na povrchu očnej gule (Tungsten eye shield) (podľa Furdová, 2013)



Obr. 53 Liečebná poloha pacienta s nasadenou individuálne zhotovenou povrchovou mulážou (podľa Furdová, 2013)

Následné kontroly boli po ukončení brachyterapie pre očakávanú akútnu toxicitu v 2 týždňových intervaloch, neskôr v 3 mesačných, resp. po 1 roku v 6 mesačných intervaloch (obr. 54, 55).



Obr. 54 Pacient s mikroskopicky potvrdeným pozitívnym resekčným okrajom po excízii bazaliómu mediálneho kútika pravého oka; 6 mesiacov po brachyterapii pretrváva erytém kože v ožiarenej oblasti (hore), 22 mesiacov po ukončení brachyterapie (v strede), 29 mesiacov po ukončení brachyterapie (dolu), (podľa Furdová, 2013)



Obr. 55 Pacient s recidivujúcim bazaliómom mediálneho kútika ľavého oka; pred liečbou (vľavo), po liečbe je bez recidívy, pretrvávajúce ektropium dolnej mihalnice (vpravo), (podľa Furdová, 2013)

5.3 Iné možnosti liečby – kryoterapia, fotodynamická liečba, chemoterapia

Kryoterapia

Využíva tekutý dusík na zničenie buniek chladom, po zmrazení sa vytvorí na koži pľuzgier, ktorý neskôr odpadne a na jeho mieste môže zostať biela jazva. Na kryoterapiu sú indikované relatívne malé a povrchové BCC. Okrem toho je šetrnejšia ako rádioterapia pre tumory priľahlé k slzným kanálikom, pretože ich epitel je relatívne odolný voči chladu.

Kontraindikácie kryoterapie sú podobné ako pri rádioterapii. Adjuvantná kryoterapia po chirurgickej liečbe môže byť vhodným riešením u pacientov s epibulbárnym pagetoidným šírením SGC, ktorých môže zachrániť pred exenteráciou orbity.

Kryoterapia môže spôsobiť komplikácie ako je depigmentácia kože, madarosis a prerastanie spojovky.

Fotodynamická liečba

Fotodynamická liečba spočíva v liečebnom použití viditeľného svetla vlnovej dĺžky 600-800 nm a senzibilizátora, ktorý za prítomnosti kyslíka spôsobuje deštrukciu tkanív, najčastejšie nádorov. Cieľom liečby je zasiahnuť poškodené tkanivo a pritom ušetriť zdravé bunky.

Princíp a postup:

PDT využíva zapojenie singletového kyslíka v procese deštrukcie a vyznačuje sa cieľným úplným zničením chorého tkaniva s úplnou selektivitou. Princípom PDT je akumulácia fotosenzibilizátora v bunkách s väčšou metabolickou aktivitou (napr. v nádoroch alebo v ložiskách zápalu), s následnou vyššou koncentráciou hematoporfýrinu ako fotosenzibilizátora. Účinkom absorbovaného svetla dochádza k aktivácii molekúl

fotosenzibilizátora, excitovaný kyslík sa stáva vysoko reaktívnym a vytvára radikály. Tieto poškadzujú tkanivá na úrovni bunkových štruktúr, následkom čoho nastáva ich apoptóza. Z hľadiska bezpečnosti a ľahkého prístupu kožného povrchu je pre dermatológa najvhodnejšia lokálna aplikácia fotosenzibilizátora.

Indikácie

Okrem bazocelulárneho karcinómu a Kaposiho sarkómu je indikované použitie PDT aj pri liečbe niektorých prekanceróz. Jej výhodou je bezpečnosť a hojenie bez jazvenia.

Kontraindikácie a nežiadúce účinky

Kožné útvary s hrúbkou väčšou ako 3 mm nie sú vhodné pre PDT, pretože u nich nedochádza k hlbšiemu prieniku svetla. Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie vyskytuje perzistujúca kožná fotosenzitivita, edém a bolestivosť počas ožarovania, ktorá súvisí s prehrievaním kože.

5.3.1 Chemoterapia

Lokálna chemoterapia sa využíva pri liečbe nádorov obmedzených na vrchnú vrstvu kože alebo na liečbu prekanceróz kože, a to vo forme krému alebo roztoku. U nás sa používa preparát Aldara – imiquomid (5). Stimuluje imunitu kože, ktorá je potlačená vystavovaním kože UV žiareniu. Tieto lieky sa zvyčajne aplikujú denne počas niekoľkých týždňov. Môžu spôsobovať zápal, ktoré neskôr odoznejú. Pri ich používaní môže nastať poškodenie epitelu rohovky, hlavne pri lokalizácii afekcií na margu mihalnice.

Systémová chemoterapia sa využíva v liečbe malígneho melanómu ako adjuvantná chemoterapia po chirurgickej liečbe, hoci žiadny z adjuvantných prístupov nemá vplyv na prežívanie pacientov.

V liečbe bazocelulárneho karcinómu sa v posledných rokoch začína uplatňovať Vismodegib. Vismodegib je perorálne účinný nízkomolekulový inhibítor signálnej dráhy Hedgehog (Hh) schopný inhibične sa viazať na transmembránový proteín SMO (Smoothened), čím bráni prenosu signálu do bunky. Prebiehajú štúdie vo vzťahu k rozsahu jeho terapeutickému účinnosti v porovnaní s placebom, a to predovšetkým v zmysle ovplyvnenia dĺžky celkového prežitia.

Prvé skúsenosti s uplatnením na Slovensku - pozri obr. 56, 57. Aktuálne bola tiež otvorená otázka možného vzťahu medzi jeho podávaním a výrazným úbytkom hmotnosti,

alopéciou, očnými ťažkosťami, anémiou či rizikom vzniku sekundárnych karcinómov. V tomto kontexte by sa táto liečba mala odporúčať predovšetkým u osôb, ktorým bazocelulárny karcinóm výrazne narušuje kvalitu života, a – prirodzene – aj v rámci výskumu v klinických štúdiách.



Obr. 56 Pacient s bazocelulárnym karcinómom infiltrujúcim hornú mihalnicu a vnútorný kútik pravého oka (10 rokov po liečbe - chirurgická liečba, externá rádioterapia, opakované plastické operácie pre primárneho ložiska v oblasti supercília), (foto – A. Furdová)



Obr. 57 Pacient po exenterácii očnice vpravo pre rozsiahly bazocelulárny karcinóm, na kontralaterálnej strane nádor prerastá do oblasti mihalníc a vnútorného kútika a spojovky aj po liečbe Vismodegib (foto – A. Furdová)

Záver

Najčastejšie sa vyskytujúci malígny nádor mihalníc - bazocelulárny karcinóm mihalníc a vnútorného kútika, ktorý je nesprávne primárne chirurgicky riešený, môže prerastaním do očnice spôsobiť až stratu oka, v horších prípadoch až exenteráciu očnice. Infiltrácia bazocelulárneho karcinómu do očnice nie je častá, ale ak sa orbitálne prerastanie potvrdí, je to vážna situácia pre lekára ale aj pacienta. Je potrebné zvážiť vhodný manažment, ktorý zahŕňa excíziu alebo až exenteráciu v korelácii so stavom regionálnych lymfatických uzlín.

Aj v súčasnosti sa ojedinele vyskytnú prípady, kedy je indikovaná exenterácia očnice pre malígny nádor mihalníc, najčastejšie pre bazocelulárny karcinóm u pacientov s léziou vychádzajúcou z vnútorného kútika a u infiltrujúcich typov. Primárna chirurgická liečba a následná rekonštrukčná chirurgia pokročilých štádií predstavuje závažný estetický zásah. Exenterácia očnice je mutilujúci zákrok, ktorý výrazne ovplyvní nielen pacienta, ale kladie veľké nároky aj na jeho okolie. Pooperačná starostlivosť po exenterácii je náročná, preväzy v domácom prostredí sú dlhodobé, až pokiaľ je možné po prehojení individuálne zhotoviť epitézu očnice. Epitézy sa stali významným prínosom najmä pre začlenenie sa pacienta do sociálneho prostredia.

Významný faktor pri zachytení recidívy alebo ďalšieho ložiska je trvalá dispenzarizácia pacientov, pravidelné kontroly a fotodokumentácia.

Zoznam obrázkov

Obr. 1 Histologická štruktúra hornej mihalnice: povrch kože (1), tuk a fascia (2), m. orbicularis oculi (3), aponeuróza levátoru (4), tarzus (5), spojovka (6), duktus Meibomskej žľazy (7), Mollove žľazy (8), prídavné Wolfringove slzné žľazy.....	8
Obr. 2 Langerove línie (podľa Borodic, Townsend, 1994)	8
Obr. 3 Artéριοvé zásobenie mihalníc: a. supratrochlearis (1), arcus palpebralis superior (2), a. palpebralis medialis (3), a. dorsalis nasi (4), a. angularis (5), arcus palpebralis inferior (6), a. facialis (7), a. supraorbitalis (8), orbitálna vetva a. temporalis superficialis (9), a. temporalis superficialis (10), rr. palpebrales laterales (11), a. transversa faciei (12)	11
Obr. 4 Lipóm hornej mihalnice (foto - A. Furdová)	14
Obr. 5 Cysta dolnej mihalnice (foto - A. Furdová)	14
Obr. 6 Hemangióm na okraji hornej mihalnice po everzii (foto – A. Furdová)	15
Obr. 7 Xantelasma bilaterálne na hornej aj dolnej mihalnici (foto – A. Furdová)	15
Obr. 8 Pokles hornej mihalnice vpravo pre lymfómové ochorenie očnice (foto – A. Furdová)	17
Obr. 9 Cornu cutaneum na dolnej mihalnici (foto – A. Furdová).....	20
Obr. 10 TNM klasifikácia nádorov mihalníc (podľa AJCC, 2010)	24
Obr. 11 Bazocelulárny karcinóm dolnej mihalnice (foto - A. Furdová)	26
Obr. 12 Bazocelulárny karcinóm na margu dolnej mihalnice (foto - A. Furdová).....	27
Obr. 13 Bazocelulárny karcinóm dolnej mihalnice s infiltráciou marga a prerastaním na tarsálnu spojovku (foto - A. Furdová).....	27
Obr. 14 Bazocelulárny karcinóm vnútorného kútika (foto - A. Furdová).....	28
Obr. 15 Nodulárny bazalióm mihalnice G1, dobre ohraničený; hematoxylin a eozin (HE), histotopogram tkanivového rezu (vľavo), zväčšenie 25x (vpravo), (podľa Furdová, 2015)	30
Obr. 16 Bazalióm G2, s infiltratívnym rastom, šírenie pod intaktnou epidermou; HE 25x (podľa Furdová, 2015)	30
Obr. 17 Nodulárny bazalióm mihalnice s hlbokou infiltráciou mäkkých tkanív a očnice (vpravo hore); HE 100x (podľa Furdová, 2015).....	31
Obr. 18 Sebaceózny karcinóm dolnej mihalnice recidivujúci do oblasti vnútorného kútika a do očnice (foto – A. Furdová)	37
Obr. 19 MALT- lymfóm spojovky infiltrujúci dolný fornix spojovky aj dolnú mihalnicu (vľavo) aj hornú mihalnicu (vpravo), (foto – A. Furdová).....	40
Obr. 20 Pacient s lymfómom očnice – prvý deň po orbitotómii s drenom (hore), klinický obraz jeden rok po liečbe (dolu), (foto – A. Furdová)	42
Obr. 21 Metastáza karcinómu prostaty do oblasti hornej mihalnice aj očnice (foto – A. Furdová)	43
Obr. 22 Recidíva malígneho melanómu dolnej mihalnice v jazve po resekcii marga mihalnice (foto – A. Furdová)	45
Obr. 23 Névus karunkuly aj kože vnútorného kútika (foto – A. Furdová).....	51
Obr. 24 Obrovský malígny melanóm vychádzajúci z oblasti mihalnice a spojovky (foto – A. Furdová)	52
Obr. 25 Pyogénny granulóm na tarsálnej strane v centre dolnej mihalnice (foto – A. Furdová)	54

Obr. 26	Typická lokalizácia bazocelulárneho karcinómu vo vnútornom kútiku pravého oka – označené okraje nádorového ložiska, pred excíziou (hore) a po excízii a lalokovej plastike dolnej mihalnice (dolu), (foto A. Furdová)	57
Obr. 27	Klinický obraz infiltrujúceho bazocelulárneho karcinómu do očnice pri prijatí na hospitalizáciu a indikácii exenterácie očnice (podľa Furdová, 2015)	62
Obr. 28	Detail tkanív po exenterácii očnice pred odoslaním na histopatologické vyšetrenie (podľa Furdová, 2015)	62
Obr. 29	Hojenie dutiny očnice 3 týždne od exenterácie (podľa Furdová, 2015)	63
Obr. 30	Priebeh hojenia dutiny očnice – 1 rok od exenterácie, bez recidívy (podľa Furdová, 2015)	63
Obr. 31	Detail epitézy na ráme okuliarov, pohľad zozadu (podľa Furdová, 2015)	63
Obr. 32	Detail epitézy na ráme okuliarov, pohľad spredu (podľa Furdová, 2015)	64
Obr. 33	Pacienta s nasadenou epitézou v ráme okuliarov (podľa Furdová, 2015)	64
Obr. 34	Po dvoch rokoch od exenterácie recidíva v temporálnej oblasti ľavej očnice (foto – autor)	64
Obr. 35	Klinický nález infiltrujúceho bazaliómu v oblasti dolného slzného bodu (podľa Furdová, 2015)	65
Obr. 36	Zakreslenie rozsahu ložiska v oblasti dolného slzného bodu pred excíziou (histologické vyšetrenie potvrdilo bazocelulárny karcinóm G1, nodulárny typ), (podľa Furdová, 2015)	65
Obr. 37	Hojenie bez komplikácií - 2 týždne po excízii (podľa Furdová, 2015)	66
Obr. 38	Klinický obraz 1 rok po primárnej excízii (podľa Furdová, 2015)	66
Obr. 39	Klinický obraz 2 roky po primárnej excízii (podľa Furdová, 2015)	66
Obr. 40	Klinický obraz 3 roky po primárnej excízii suspektná recidíva (podľa Furdová, 2015)	67
Obr. 41	Recidíva v oblasti vnútorného kútika (podľa Furdová, 2015)	67
Obr. 42	Indikovaná široká excízia a plastika – klinický obraz po lalokovej plastike (podľa Furdová, 2015)	67
Obr. 43	Pacient po plastike s bifokálnymi okuliarmi (podľa Furdová, 2015)	68
Obr. 44	Kontrolné vyšetrenie o 2 roky, pacient bez ťažkostí (podľa Furdová, 2015)	68
Obr. 45	Kontrola po ďalších dvoch rokoch od posledného vyšetrenia, recidíva v oblasti dolnej mihalnice, infiltrácia až do hrotu očnice, infiltrácia extraokulárnych svalov, bez známkov prerastania do paranasálnych dutín podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (podľa Furdová, 2015)	68
Obr. 46	Po exenterácii očnice hojenie bez komplikácií (podľa Furdová, 2015)	69
Obr. 47	Priebeh hojenia o ďalší mesiac (podľa Furdová, 2015)	69
Obr. 48	Pacient s epitéziou ľavej očnice na ráme okuliarov nasadenou na tvár (podľa Furdová, 2015)	69
Obr. 49	MRI vyšetrenie orbity s infiltráciou mediálneho kútika ľavého oka u pacienta pred HDR brachyterapiou (podľa Furdová, 2013)	73
Obr. 50	Zakreslenie recidivujúceho ložiska (čierna farba) s lemom 5 - 10 mm (červená farba) pred vytvorením orfitovej masky (podľa Furdová, 2013)	74
Obr. 51	Naznačenie cieľového objemu (červená farba) a šošovky (zelená farba) na orfitovej maske (podľa Furdová, 2013)	74

Obr. 52 Uloženie ochrany na povrchu očnej gule (Tungsten eye shield) (podľa Furdová, 2013)	74
Obr. 53 Liečebná poloha pacienta s nasadenou individuálne zhotovenou povrchovou mulážou (podľa Furdová, 2013)	75
Obr. 54 Pacient s mikroskopicky potvrdeným pozitívnym resekčným okrajom po excízii bazaliómu mediálneho kútika pravého oka; 6 mesiacov po brachyterapii pretrvávajú erytém kože v ožiarenej oblasti (hore), 22 mesiacov po ukončení brachyterapie (v strede), 29 mesiacov po ukončení brachyterapie (dolu), (podľa Furdová, 2013)	75
Obr. 55 Pacient s recidivujúcim bazaliómom mediálneho kútika ľavého oka; pred liečbou (vľavo), po liečbe je bez recidívy, pretrvávajúce ektropium dolnej mihalnice (vpravo), (podľa Furdová, 2013)	76
Obr. 56 Pacient s bazocelulárnym karcinómom infiltrujúcim hornú mihalnicu a vnútorný kútik pravého oka (10 rokov po liečbe - chirurgická liečba, externá rádioterapia, opakované plastické operácie pre primárneho ložiska v oblasti supercília), (foto – A. Furdová)	78
Obr. 57 Pacient po exenterácii očnice vpravo pre rozsiahly bazocelulárny karcinóm, na kontralaterálnej strane nádor prerastá do oblasti mihalníc a vnútorného kútika a spojovky aj po liečbe Vismodegib (foto – A. Furdová)	78

Zoznam tabuliek

Tab. 1 Hlásenie diagnózy C44 – Iné zhubné nádory kože, časový vývoj a mortalita v SR v r.1978-2003 (výskyt a úmrtnosť na 100 000 obyvateľov)	21
Tab. 2 TNM klasifikácia nádorov mihalnice	25

Zoznam grafov

Graf 1 Iné zhubné nádory kože v SR – časový vývoj incidencie podľa pohlavia v období 1978 – 2003; výskyt podľa pohlavia na 100 000 obyvateľov (podľa údajov NOR SR).....	22
Graf 2 Iné zhubné nádory kože v SR – časový vývoj mortality v období 1994 – 2003; úmrtnosť na 100 000 obyvateľov (podľa údajov NOR SR).....	22
Graf 3 Iné zhubné nádory kože v SR - veková štruktúra pacientov v období 1994 – 2003 (podľa údajov NOR SR).....	23
Graf 4 Iné zhubné nádory kože v SR – regionálny prehľad podľa prepočtu na ASR-W v období 1996 – 2003 (podľa údajov NOR SR).....	23

Literatúra

1. ALLALI, J., D'HERMES, F. a RENARD, G. Basal Cell Carcinoma of the Eyelids. *Ophthalmologica*. 2005, **219**(2), 57-71. ISSN 0030-3755.
2. BATH-HEXTALL, F., BONG, J., PERKINS, W. a WILLIAMS, H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ*. 2004, **329**(7468), 705-710. ISSN 0959-8138.
3. BHATNAGAR, A. Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: Results at 1 year. *Brachytherapy*. 2013, **12**(2), 134-140. ISSN 1538-4721.
4. BORODIC, G.E. a TOWNSEND, D. J. Atlas of eyelid surgery. 3. vyd. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994. 149 s. ISBN 0-7216-3640-3.
5. BREUNINGER, H., MORS, U. a RASSNER, G. Radical surgery in basaliomas using histologic excision edge control of excised tumor tissue. *Pathologe*. 1988, **9**(3), 153-157. ISSN 0172-8113.
6. ČIHÁK, R., DRUGA, R. a GRIM, M. *Anatomie 3. 2., uprav. a dopl. vyd.* Praha: Grada, 2007. 692 s. ISBN 80-247-1132-X.
7. DUCASSE, A., PLUOT, M., GOTZAMANIS, A., BRUGNIART, C., LECCIA, L. a ROSSI, P. Factors of recurrence of basal cell carcinomas of the eyelid. *J Fr Ophtalmol*. 2002, **25**(5), 512-516.
8. ESMAELI, B., AHMADI, A., GILLENWATER, A.M., FAUSTINA, M.M. a AMATO, M. The role of supraorbital nerve biopsy in cutaneous malignancies of the periocular region. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003, **19**(4), 282-286. ISSN 0740-9303.
9. FURDOVÁ A., HORKOVIČOVÁ K., KRČOVÁ I. a KRÁSNÍK V. Exenterácia očnice pre bazocelulárny karcinóm. *Česká a slovenská Oftalmologie*. 2015, **71**(4), 209-216. ISSN 1211-9059.
10. FURDOVÁ, A. a LUKAČKO, P. HDR brachyterapia ¹⁹²Ir malígnych tumorov dolnej mihalnice a vnútorného kútika-prvé skúsenosti. Program a zborník prednášok – VI. bilaterálne slovensko-české oftalmologické sympóziium. 2011, s. 24-25.
11. FURDOVÁ, A., MACÁK, D. a PORUBAN, Š. Karcinóm mihalnice vychádzajúci z Meibomovej žľazy. *Česká a slovenská Oftalmologie*. 2003, **59**(1), 119-126. ISSN 1211-9059.
12. FURDOVÁ, A., STRMEŇ, P. a OLÁH, Z. Použitie TNM-klasifikácie oftalmológii. *Choroby hlavy a krku*. 2000, **9**(2), 17-25. ISSN 1210-0447.
13. FURDOVÁ, A. a SVETLOŠÁKOVÁ, Z. Bazaliómy v oblasti oka a mihalníc. *Dermatológia pre prax*. 2009, **3**(3), 115-117. ISSN 1337-1746.
14. FURDOVÁ, A. *Bazocelulárny karcinóm mihalnice* [online]. [cit. 2015-12-11] Dostupné na internete: <http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=722>
15. FURDOVÁ, A. *Malígný melanóm mihalnice* [online]. [cit. 2015-12-11] Dostupné na internete: <http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=730>

16. FURDOVÁ, A. *Nádory očnice* [online]. [cit. 2015-12-11] Dostupné na internete: <http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=715>
17. FURDOVÁ, A. *Nádory spojovky* [online]. [9 s.] [cit. 2015-12-11] Dostupné na internete: <http://portal.fmed.uniba.sk/clanky.php?aid=217>
18. FURDOVÁ, A., LUKAČKO, P. a LEDERLEITNER, D. HDR 192Ir brachyterapia v liečbe bazocelulárneho karcinómu dolnej mihalnice a vnútorného kútika oka – naše skúsenosti. *Česká a slovenská Oftalmologie*. 2013, **69**(2), 75-79. ISSN 1211-9059.
19. FURDOVÁ, A. a OLÁH, Z. *Nádory oka a okolitých štruktúr*. Brno: CERM, 2010. 151 s.
20. FURDOVÁ, A., STRMEŇ, P. a OLÁH, Z. Použitie TNM-klasifikácie v oftalmológii. *Choroby hlavy a krku*. 2000, **2**(9), 17-25. ISSN 1210-0447.
21. FURDOVÁ, A. a SVETLOŠÁKOVÁ, Z. Bazaliómy v oblasti oka a mihalníc. *Dermatológia pre prax*. 2009, **3**(3), 115-117. ISSN 1337-1746.
22. FURDOVÁ, A. *Bazocelulárny karcinóm mihalníc*. [online]. [cit. 2015-12-11] Dostupné na internete: http://www.i-med.sk/moodle/form/?page=clanok&id=498&akcia=zakladne_info&route=}{page:clanok|id:498
23. GONDOVÁ, B., BUŠANYOVÁ, B. a GERINEC, A. Tumory mihalníc v detskom veku. Program a zborník prednášok – VI. bilaterálne slovensko-české oftalmologické sympóziu. 2011, s. 29-30.
24. GRAY, H. a CARTER, H.V. *Gray's Anatomy*. 15th ed. New York: Barnes Noble, 2010. 1096 s.
25. HOWARD, G.R., NERAD, J.A., CARTER, K.D. a WHITAKER, D.C. Clinical characteristics associated with orbital invasion of cutaneous basal cell and squamous cell tumors of the eyelid. *Am J Ophthalmol*. 1992, **113**(2), 123-128. ISSN 0002-9394.
26. CHYNORANSKÝ, M., FURDOVÁ, A. a OLÁH, Z. Exenterácie očnice. *Česká a slovenská Oftalmologie*. 1994, **50**(2), 92-97. ISSN 1211-9059.
27. IULIANO, A., STRIANESE, D., UCCELLO, G., DIPLOMATICO, A., TEBALDI, S. a BONA VOLONTÀ, G. Risk factors for orbital exenteration in periocular Basal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2012, **153**(2), 238-241. ISSN 0002-9394.
28. KANSKI, J.J. *Clinical Ophthalmology*. 4. vyd. Oxford: Butterworth Heinemann, 1999. 673 s. ISBN 0-7506-4014-6.
29. KRÁSNÍK, V., FURDOVÁ, A. a OLÁH, Z. *Príručka z oftalmológie – 1. časť*. Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave, 2014. 170 s. ISBN 978-80-233-3653-6
30. LEIBOWITCH, I., MCNAB, A., SULLIVAN, T., DAVIS, G. a SELVA, D. Orbital Invasion by Periocular Basal Cell Carcinoma. *Ophthalmology*. 2005, **112**(4), 717-723. ISSN 0161-6420.
31. MOHS, R.E. a LATHROP, T.G. Modes of spread of cancer of skin. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1952, **66**(4), 427-439. ISSN 0096-5979.
32. MONGE, R.M. a GÓMEZ-ITURRIAGA, A. High-dose-rate brachytherapy in lower eyelid cancer. *Brachytherapy*. 2007, **6**(3), 227-229. ISSN 1538-4721.
33. NEMET, A.Y., DECKEL, Y., MARTIN, P.A., KOURT, G., CHILOV, M., SHARMA, V. a BENDER, R. Management of periocular basal and squamous cell

- carcinoma: a series of 485 cases. *Am J Ophthalmol.* 2006, **142**(2), 293-297. ISSN 0002-9394.
34. NIAZI, Z.B. a LAMBERTI, B.G. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg.* 1993, **46**(2), 156-157. ISSN 0007-1226.
 35. PAAVILAINEN, V., TUOMINEN, J., AHO, V.V. a SAARI, K.M. Long-term results after treatment of basal cell carcinoma of the eyelid in South-Western Finland. *Eur J Ophthalmol.* 2007, **17**(4), 494-500. ISSN 1120-6721.
 36. PAAVILAINEN, V., TUOMINEN, J., PUKKALA, E. a SAARI, K.M. Basal cell carcinoma of the eyelid in Finland during 1953-97. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005, **83**(2), 215-220. ISSN 1395-3907.
 37. PAYNE, J.W., DUKE, J.R., BUTNER, R. a EIFRIG, D.E. Basal cell carcinoma of the eyelids. A longterm follow-up study. *Arch Ophtalmol.* 1969, **81**(4), 553-558. ISSN 0003-9950.
 38. PERLMAN, G.W. a HORNBLASS, A. Basal cell carcinoma of the eyelids: a review of patients treated by surgical excision. *Ophthalmic Surg.* 1976, **7**(4), 23-27. ISSN 0022-023X.
 39. POLAKOVIČOVÁ, J. Nemelanómová rakovina kože – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba. *Onkológia.* 2009, **4**(3), 154-159. ISSN 1336-8176.
 40. POLAKOVIČOVÁ, J. Včasná diagnostika malígneho melanómu a iných nádorových kožných ochorení ako výsledok spolupráce praktického lekára a dermatológa. *Ambulantná terapia.* 2007, **5**(3-4), 172-175. ISSN 1336-6750.
 41. SIGURDSSON, H. a AGNARSSON, B.A. Basal cell carcinoma of the eyelid. Risk of recurrence according to adequacy of surgical margins. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998, **76**(4), 477-480. ISSN 1395-3907.
 42. SVETLOŠÁKOVÁ, Z., HALÁS, M., KRÁSNÍK, V. a STRMEŇ, P. Výskyt recidív po chirurgickej liečbe bazaliómu kože mihalníc. *Česká a slovenská Oftalmologie.* 2010, **66**(4), 171-175. ISSN 1211-9059.
 43. ŠIMALJAKOVÁ, A. a SCHWARCZOVÁ, Z. Nové trendy v liečbe nemelanómových nádorov kože. *Via practica.* 2007, **4**(6), 291-294. ISSN 1336-4790.
 44. URBANČEK, S. Chemoterapia a imunoterapia malígneho melanómu. *Dermatológia pre prax.* 2009, **4**(3), 149-153. ISSN 1337-1746.
 45. WILSON, A.W., HOWSAM, G., SANTHANAM, V., MACPHERSON, D., GRANT, J., PRATT, C.A. a TOWNEND, J.V. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2004, **42**(4), 311-314. ISSN 0266-4356.