

## EPİTELYAL PREKANSERÖZ LEZYONLAR

### Epithelial Precancerous Lesions

Özlem Ekiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, HATAY

#### ÖZET

Epitelyal prekanseröz lezyonlar biyolojik davranışı selim nitelikli olan fakat seyirlerinin herhangi bir döneminde malignansiye dönüşüm potansiyelleri bulunan durumlardır. İnvaziv tümör gelişimi bulunmaz, bu nedenle bazal membranları tamamen korunmuştur. Prekanseröz lezyonlar deri veya mukozalar üzerinde çok çeşitli klinik ve histopatolojik özellikler göstermektedirler.

**Anahtar kelimeler:** Deri, İn situkarsinom, mukozalar, prekanseröz lezyonlar.

#### ABSTRACT

Epithelial precancerous lesions are the conditions that their biological behaviors are benign however which have a potential of transforming into a malignancy at any time during the course. There is no invasive tumor growth, so the basement membrane is completely intact. Precancerous lesions show a wide variation of clinical and histological features on the skin or mucosa.

**Key words:** Skin, İn situcarcinoma, mucosa, precancerous lesions.

Gönderme tarihi / Received: 24.02.2016

Kabul tarihi / Accepted: 06.04.2016

İletişim: Doç.Dr. Özlem EKİZ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tayfur Ata Sökmen Kampüsü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Serinyol/Antakya/Hatay/Türkiye

Tel: +90 326 229 10 00-3390 E-posta: [drozlemekiz@yahoo.com.tr](mailto:drozlemekiz@yahoo.com.tr)



## GİRİŞ

### Epitelyal Prekanseröz Lezyonlar

Biyolojik davranışı selim nitelikli olan, ancak seyirlerinin herhangi bir döneminde malignansiye dönüşüm potansiyeli taşıyan lezyonlardır. Prekanseröz lezyonlar, nükleer pleomorfizm, mitotik hızda artma, anormal mitotik figürler ve anormal farklılaşma gibi invaziv kanserlerde görülen histopatolojik değişikliklerin birçoğunu göstermelerine rağmen, buradaki değişiklikler epidermiste sınırlı kalmaktadır. Prekanseröz deri lezyonlarının sınıflandırılması Tablo 1' de gösterilmiştir (1, 10).

**Tablo 1. Epitelyal prekanseröz lezyonlar**

1) Aktinik keratoz <ul style="list-style-type: none"> <li>•Kornu Kutane (Deri Boynuzu)</li> <li>•Aktinik keilitis</li> </ul>
2) Arsenik keratoz
3) Termal keratoz
4) Hidrokarbon keratozu
5) Kronik radyasyon keratozu
6) Kronik skarkeratozu
7) Reaksiyonel keratoz
8) PUVA keratozu
9) Viral keratozlar <ul style="list-style-type: none"> <li>•Bowenoid papülozis</li> <li>•Epidermodisplazi verrüsiformis</li> </ul>
10) Bowen hastalığı veya skuamöz hücreli karsinoma in situ
11) Queyrat eritroplazisi
12) Lökoplaki
13) Eritroplaki

### Aktinik Keratoz (Solar Keratoz, Senil Keratoz)

Kronik ultraviyole ışınlarının etkisiyle gelişen, orta ve ileri yaş grubunda açık tenlilerde güneş gören bölgelerde ortaya çıkan, sitolojik olarak anormal epidermal keratinositlerin

proliferasyonu ile karakterize hiperkeratotik lezyonlardır (2). İnvaziv skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişme potansiyeli taşıması nedeni ile son zamanlara kadar prekanseröz olarak kabul edilen aktinik keratozların, erken evrede malign intraepidermal neoplazm olarak kabul edilmesi öne sürülmektedir. Ayrıca son dönemlerde aktinik keratoz lezyonlarının üzerinden melanom ve melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskinin arttırdığı da bildirilmektedir (1).

Etyopatogenezinde uzun süreli güneş ışınlarına maruziyet ve bunun neden olduğu mutasyonlar, X-radyasyon, poliaromatik hidrokarbonlara maruziyet, sıcak yanıkları, geniş skarlar, kseroderma pigmentosum gibi predispoze durumlar, sitostatik ve immunosupresif ajanlarla tedavi ve immünosupresyon rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde en önemlisi foto-yaşlanmadır. Aktinik keratozlar sıklıkla yoğun güneş ışığı alan yerleşim yerlerinde, açık tenli bireylerde ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Aktinik keratoz gelişimi ile ilişkili fenotipik özellikler mavi gözlü ve açık ten renginde olmak, çilleri bulunmak ve güneşte kolay yanıp, bronzlaşmamak olarak sayılabilir. Zencilerde genellikle görülmemektedir (3). Lezyonlar sıklıkla yüz, saçlı deri, ön kol ve el sırtı gibi güneş gören yerlerde ortaya çıkmaktadır. Boyun her iki cinsiyette eşit oranda tutulurken, kulaklar erkeklerde daha sık tutulmaktadır. Eritematöz aktinik keratoz diye de adlandırılan tipik aktinik keratoz lezyonları, tek veya çok sayıda, 2-7 mm çaplarında, keskin sınırlı olmayan, yer yer gri kahverengimsi, yer yer eritemli, yassı, kuru ve yapışık skuamli makül, papül veya plaklarla karakterizedir (Resim 1). Lezyonda gelişen indurasyon, eritem, erozyon ve büyüme SHK riskinin arttığının habercisidir

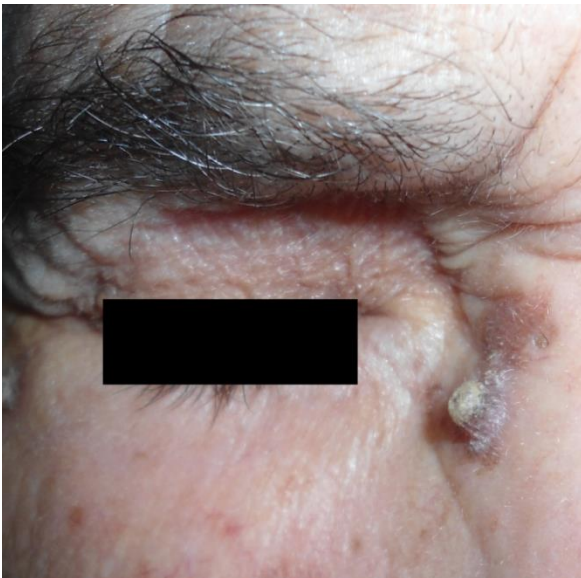
(4). Eritematöz aktinik keratoz dışında, hipertrofik, pigmente, proliferatif, inflame, konjuntival aktinik keratoz gibi klinik alttipleri de bulunmaktadır.

**Resim 1. Aktinik keratoz.**



Lezyonların üzerinden zamanla boynuzsu bir tabaka gelişebilir ve bu tablo **kornukutane (deri boynuzu)** olarak adlandırılmaktadır (Resim 2).

**Resim 2. Korn Kutane (Deri Boynuzu).**



Deri boynuzu bir çeşit hipertrofik aktinik keratozdur. Deri boynuzu sıklıkla aktinik keratozlar üzerinden gelişmekle birlikte, skuamöz hücreli karsinom, seboreik keratoz, verruka filliformis, trikolemmoma ve keratoakantom üzerinden de gelişebilmektedir. Aktinik keratozların dudakta yerleşen şekline aktinik keilitis denir. Klinikte sıklıkla alt dudakta belirsiz bir vermilyon sınırı, atrofi, beyaz renkli parlaklık ve sınırları belirgin hiperkeratotik veya erode alanlar şeklinde görülür (1,2).

Aktinik keratoz tanısı çoğunlukla klinik bulgulara göre konulmaktadır. Tanıdan tam olarak emin olunamadığı durumlarda biyopsi gerekebilir. Histopatolojik incelemede stratum korneumda parakeratoz ve hiperkeratoz görülür. Granüler tabaka çok incelmış veya kaybolmuş olabilir. Malpighi tabakası ise bazen akantoz gösterirken bazen de atrofiktir. Normalden geniş olan retelerin sayısı azalmıştır. Erken keratinizasyon, vakuolizasyon, bazen dev hücreler ve mitoz artışı gözlenebilir. Deri ve eklerinin epiteli normaldir. Tutulmuş alanlarla tutulmamış alanlar arasında keskin bir sınır bulunmaktadır. Bazal membran ve dermo-epidermal bileşke sağlamdır. Karakteristik bulguları atipik keratinositlerin bazal membran boyunca oluşturdukları odaklar ve papiller dermise uzanan tomurcuklardır. Bazal hücre tabakası atipik keratinositler nedeni ile daha bazofilik görülmektedir. Histolojik olarak aktinik keratozların yedi alt tipi mevcuttur; hipertrofik, atrofik, bowenoid, akantolitik, likenoid, epidermolitik ve pigmente. Bu yedi tip arasında geçişler ve kombinasyonlar sıklıkla izlenmektedir.

Ayırıcı tanısında seboreik keratoz, diskoid lupus eritematozus, arsenik keratozu, Bowen

hastalığı, verruka plana, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, likenoid keratozlar ve porokeratoz bulunmaktadır (2). Aktinik keratozun tedavisine ilk olarak hastalara lezyonlarının doğası, doğal seyri ve taşıdıkları riskler anlatılarak başlanmalıdır. İnvaziv SHK dönüşme riski olduğu için aktinik keratozların görüldüğü an tedavi edilmesi görüşü öne çıkmaktadır (5). Öncelikle hastalara yoğun güneş ışığı maruziyetinden kaçınmaları ve güneşten koruyucu şapka, giysiler ve yüksek faktörlü güneşten koruyucu kullanmaları önerilmelidir. En yaygın kullanılan tedavi şekli sıvı nitrojen kriyo terapisi. Bu tedavi şekli genellikle hızlı ve uygun maliyetlidir ve kozmetik açıdan da genellikle kabul edilebilir sonuçlar elde edilmektedir. Diğer bir tedavi seçeneği küretajdır. Özellikle az sayıda olan kalın ve hiperkeratozik lezyonlarda kullanılmaktadır ve histolojik örnek sağlayabilme avantajı bulunmaktadır. Çok sayıda lezyonu olan hastalara topikal 5-florourasil veya orta veya derin peeling uygulanabilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında fotodinamik tedavi, topikalimikimod, topikaldiklofenak sodyum, topikalkolşisin, dermabrazyon ve lazer ablyasyon yer alır (1).

### **Arsenik Keratozu**

Kronik arsenizm ile ilişkili olan prekanseröz deri lezyonlarıdır. İnvaziv SHK'ye dönüşme riski taşımaktadır. Kronik arsenizme bağlı olan keratozun sıklığı, intoksikasyonun dercesine ve süresine bağlı olarak değişmektedir (6). Klinik olarak genellikle avuç içi ve ayak tabanında mısır tanesi gibi küçük, punktat keratozlar şeklinde başlayıp, sonradan giderek sayıları, kalınlıkları ve büyüklükleri artmaktadır. El parmakları, el sırtları ve ekstremitelerin daha

proksimal kısımları da tutulabilmektedir. İnflamasyon, indürasyon ve ülserasyon gelişimi malignansiye dönüşümün işaretleridir. Kronik arsenizm ile ilişkili diğer deri belirtileri Bowen hastalığı, özellikle gövdede olmak üzere çok sayıda bazal hücreli karsinomlar ve yaygın benekli görünüme neden olan bir hiperpigmentasyondur (7). Spesifik bir histopatolojik bulgusu bulunmamaktadır. Bazı arsenik keratoz olguları epitelial hücrelerinde belirgin vakuolasyon ve keratin boynuz oluşumu ile karakterizedir. Genellikle lezyonların çoğunda solar elastoz bulunmamaktadır. Ayrıca tanısında tüm punktat palmoplantar keratoz yapan nedenler, Darier hastalığı, liken planus ve verruka plantaris bulunmaktadır (1). Tedavisi oldukça zordur. Tüm etkilenen hastalar malign değişim yönünden ve iç organ malignansisi gelişimi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Lokalize tedavi seçenekleri arasında keratolitikler, cerrahi eksizyon, kriyocerrahisi, küretajla birlikte olan veya olmayan elektrokoterizasyon, CO2 lazer, 5-florourasil ve topikalimikimod ile tedavi de bulunmaktadır. Oral retinoidlerin hiperkeratozu azalttığı da bilinmektedir (8).

### **Termal Keratozlar (Eritema Ab İgne, Eritema Kalorikum)**

Küçük elektrikli veya gazlı ısıtıcıların yakın kullanımı veya ısınma pedlerinin veya laptop bilgisayarlarının uzun süreli teması sonucu ortaya çıkan ağ şeklinde eritem, telenjiyektazi ve kahverenkli-kırmızı pigmentasyon ile karakterize maküller ya da plak tarzı prekanseröz lezyonlardır. En sık görüldüğü yerler bacakların alt yan kısımları, sırt ve karın bölgeleridir. Az da olsa SHK'ye ilerleme riskleri bulunmaktadır. Uzun süredir mevcut olan eritem ab igne zemininde gelişen

hiperkeratozik papül ve plaklarda tanıyı doğrulamak ve SHK'ye ilerlemeyi ekarte etmek için biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik özellikleri aktinik keratozdaki gibidir. Starumkorneumd ahiperkeratoz ve parakeratoz, keratinositlerdeatipi gözlenir ve deri ekleri korunmuştur. İlginç olarak dermalelastoz ve vasküler ektaziler de bulunmaktadır. Tedavide öncelikle hastalara ısı kaynağı ile uzun süreli teması kesmeleri söylenmeli ve düzenli aralıklarla takip edilmelidirler (1).

### **Hidrokarbon Keratozları (Tar Keratozları, Zift Keratozları, Katran Siğilleri)**

Çatı ve asfalt işçileri, otoyol bakım işçileri, baca temizleyiciler gibi mesleki olarak polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan kişilerde gözlenen prekanseröz keratotik deri lezyonlarıdır. SHK ve keratoakantom gelişimi bildirilmiştir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar sıklıkla kömür distilasyon ürünlerinde, petrol yan ürünlerinde, doğal gaz, makine yağları ve katranda bulunmaktadır. Küçük, oval, yuvarlak, gri renkli düz ve kolaylıkla kaldırılabilen papüllerdir. En sık görüldüğü yerler yüz, burun delikleri, üst dudak, ön kol, ayak sırtı, alt bacak, skrotum ve vulvadır. Histopatolojik olarak aktinik keratoza benzemektedir, farklı olarak tüm katlarda atipik ve bowenoid görünüme ilerleme daha fazla görülmektedir. Ayırıcı tanısında verruka plana, düz seboreik keratoz, stucca keratoz veya arsenik keratoz bulunmaktadır. Genellikle temasın ortadan kalkması ile kaybolmaktadırlar. Ancak seyirleri genellikle çok uzundur ve özellikle skrotumdakilerin malignansiye dönüşüm riski daha fazladır (9,10).

### **Kronik Radyasyon Keratozu**

Radyasyon uygulanan alan üzerinde, uzun yıllar sonra ortaya çıkan, nadir gözlenen hiperkeratotik prekanseröz lezyonlardır. Skuamöz hücreli kansere ilerleme potansiyeli mevcuttur. X ışınlarına maruz kalan hastalar dışında, röntgen teknisyenleri, cerrahlar ve diş hekimleri gibi sağlık personellerinde de görülebilmektedir. Klinik olarak atrofik, buruşuk, ortası sklerotik, ağ şeklinde veya benekli, alacalı pigmentasyonlu bir plak şeklinde görülmektedir. Klinik görünüm olarak eritema ab igneyle karışabilir. En sık yerleşim yerleri avuç içleri, ayak tabanı ve oral mukozadır. Kronik radyasyon keratozu üzerinden gelişen SHK çok agresif seyirlidir. Kronik radyasyona maruz kalan hastalar ayrıca meme, kemik, larinks ve farinks gibi iç organ malignansileri gelişme riskide taşımaktadırlar. Histopatolojik olarak epidermal değişiklikler aktinik keratoza benzemektedir. Ancak dermiste kollajen demetlerinin, skar ve elastotik materyal ile daha yaygın olarak yer değiştirmesine, damarlarda tıkkayıcı değişikliklere, anormal büyük ve irregüler fibroblastlara da rastlanılmaktadır. Tek tedavi seçeneği lezyonun total olarak eksizyonudur (10).

### **Kronik Skar Keratozu (Kronik Sikatris Keratozu)**

Çeşitli nedenlerle meydana gelen uzun süredir mevcut olan skarlar üzerinde gelişen prekanseröz lezyonlardır. Kronik ülserler, yanık skarları, pilonidal sinüsler, drenaj sinüsleri, kronik osteomyelit, aşı skarları, kronik hidradenitis süpürativa ve akne skarları gibi çok sayıda kronik skarlı durumlar kronik skar keratozuna neden olabilmektedirler. Klinik olarak skar dokusu içinde gelişen hiperkeratotik papül, plak ve erozyonlar şeklinde görülmektedirler. Yanık skarları



üzerinden gelişen karsinomlar için en çok yerleşim yerleri, tekrarlayan travmalara maruz kalan ekstremiteler ve eklemler üzerindeki yerlerdir. Yanık skarları üzerinden gelişen malign değişimi tariflemek için kullanılan marjolin ülser terimi, ayrıca kronik skar ve sinüs trakları üzerinden gelişen benzer değişiklikleri de tanımlamak için kullanılmaktadır. Yanık skarı üzerinden yaklaşık olarak %2 oranında malignansi gelişebilmektedir. Bu karsinomların çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlardır; fakat bazal hücreli karsinom, melanom, sarkom ve malign fibröz histiyositom gibi malignansilerde bildirilmiştir. Herhangi bir skar dokusu üzerinde persistan bir lezyon, erozyon veya ülserasyon gelişmesi halinde mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik olarak çok sayıda atipik keratinositlerden, tam kalınlıkta epidermal atipiye veya in situ SHK'ye kadar değişen bulgular izlenebilmektedir. Yanık skar karsinomları, mükemmel bir yara bakımı, erken deri greftlemesi, infeksiyonların tedavisi, kontraktürlerin önlenmesi ve skar dokusu üzerinden gelişen herhangi bir dejeneratif lezyonun erken olarak eksizyonu ile önlenebilmektedir (1).

### Reaksiyonel Keratoz

Kutanöz lupus eritematozus, nekrobiyozis lipoidika, porokeratozlar, eritema elevatum diutinum, granuloma inguinale, epidemolizis büllozavaryanları, pemfigus vulgaris, liken sklero et atrofikus, liken planus ve kronik derin mantar enfeksiyonları gibi uzun süredir devam eden, skarsız inflamatuvar durumlar üzerinde gelişen prekanseröz lezyonlardır. Genellikle hiperkeratotik papül veya plak şeklinde gözlenmektedirler. Genellikle SHK'ye ilerleme

göstermektedirler. Klinik ve patolojik olarak başlıca psödoepitelyamatöz hiperplazi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (1).

### PUVA Keratozu

Çeşitli deri hastalıkları için PUVA tedavisi alan bireylerde gözlenen hiperkeratotik prekanseröz lezyonlardır. Daha çok gövde ve ekstremiteler gibi güneşe kapalı bölgelerde gözlenen zemini geniş, tepesi hiperkeratotik, birkaç mm'den 1 cm'ye kadar değişen boyutlarda, siğilimsi görünümde papüller şeklindedir. Daha çok 100 seansın üzerinde tedavi alan, 35 yaş üzeri ve deri tipi I-IV arasında olan erkek hastalarda gözlendiği bildirilmektedir (11,12).

### Viral Keratozlar

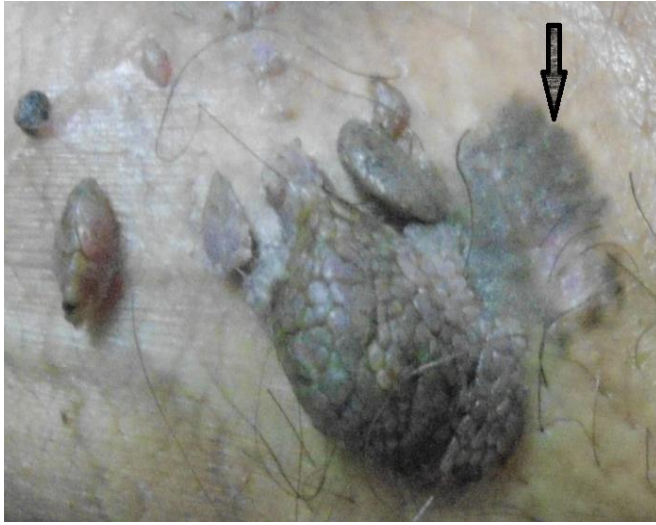
Siğil olarak da bilinen, human papilloma virüslerin (HPV) neden olduğu keratotik lezyonlardır. Viral keratozlardan iki tanesinin malign dönüşüm riski bulunmaktadır. Bunlar bowenoid papülozis ve epidermodisplaziye verrüsiformistis.

#### •Bowenoid Papülozis

Klinik olarak genital bölgede, hiperpigmente, birbirinden ayrı, bazen de birleşebilen, çok sayıda, likenoid görünümde papüller ile karakterizedir (Resim 3). Genellikle genç erişkinlerde gözlenmektedir. En sık nedenleri HPV'in onkogenik tipleri olan tip 16,18 ve 33'dür. Histolojik olarak in situ SHK'ye benzer değişiklikler göstermektedir. Epidermis atipi ile beraber hiperplastiktir. Epidermiste düzensiz matürasyon, dağınık mitotik figürler ve diskeratotik keratinositler gözlenmektedir (1,13). Spontan olarak regrese olabilir, sabit kalabilir veya bowen hastalığı veya SHK'ye

ilerleyebilir. Tedavi seçenekleri arasında topikalimikimod, küretaj, eksizyon ve lazer vaporizasyon bulunmaktadır. Ayrıca hastaların seksüel partnerleri de mutlaka muayene edilmelidir. Servikal, vulvar ve penilkarsinomlar açısından da sıkı takip altında bulundurulmalıdır (1).

**Resim 3. Bowenoid Papülosis.**



●**Epidermodisplazya Verrüsiformis (Lewandowsky-Lutz)**

Nadir görülen, otozomal resessif geçişli, genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkan, HPVenfeksiyonu ile birlikte olan, düz siğil benzeri papül ve plaklar, pitriazis versikolor benzeri lezyonlar ile karakterize bir genodermatozdur. Çocukluk döneminde görülen siğil benzeri lezyonlardan yaşamın ilerleyen dönemlerinde SHK gelişme riski bulunmaktadır. En sık olarak HPV tip 5 ve tip 8 ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren yoğun bir şekilde güneşten kaçınma, güneş koruyucu kremler, düzenli dermatolojik takip gerekmektedir. Benign ve pre-malign lezyonların tedavisinde ise cerrahi yöntemler, elektrocerrahi ve

kriyocerrahi uygulanabilmektedir. Diğer aile üyeleri de mutlaka taranmalıdır (14).

**Bowen Hastalığı veya Skuamöz Hücreli Karsinoma İn Situ**

Deri ve mukozalarda görülen intraepitelyal skuamöz hücreli karsinomdur. SHY'ye ilerleme potansiyeli bulunmaktadır. Klinik olarak deriden kabarıklık olmayan, infiltrat, eritemli, skuamlı, kurutlu, keskin sınırlı plaklar şeklinde görülmektedir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilmesine rağmen, sıklıkla güneş gören yerler olan yüz, kollar, el sırtı, parmaklar ve bayanlarda bacak alt kısımlarında görülmektedir. Etyolojisinde güneş ışığı maruziyeti, arsenik maruziyeti, iyonizan radyasyon, immünsüpresyon ve çeşitli tiplerde HPVenfeksiyonu gibi çok sayıda faktör suçlanmaktadır. Pigmente, intertriginöz, periungal ve subungal bowen hastalığı gibi değişik klinik varyantları da bulunmaktadır. Histopatolojide epidermiste adneksiyal tutulum gösteren tam kat atipi gözlenmektedir. Epidermis çok sayıda, atipik, pleomorfik ve hiperkromatik keratinositlerle doludur. Parakeratoz, hiperkeratoz, değişik derecelerde akan toz gözlenir. İnterpapiller aralıklar derinleşmiş ve genişlemiştir, fakat dermoepidermal bileşke korunmuştur (1,10,15). Klinik olarak birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girebilmektedir. Bunlardan en çok yüzeysel bazal hücreli karsinom, numulerekzema, psöriyazis, liken planus, benign likenoid keratoz, seboreik keratoz ve hipertrofik aktinik keratozla karışabilmektedir. Bowen hastalığından invaziv SHK'ye ilerleme oranı yaklaşık olarak % 3-5 oranındadır (16). Bu nedenle tedavide ilk tercih lezyonun eksize edilmesidir. Diğer tedavi seçenekleri arasında elektrosikasyon ve küretaj, sıvı azot



kriyoterapisi, topikal 5-fluorourasil veya topikalimikimod, lazer ablasyon ve yüzeysel radyoterapi bulunmaktadır (1,10).

### Queyrat Eritroplazisi

Çoğunlukla 50 yaş ve üzeri sünnetsiz erkeklerde, glans penis, prepisyum iç yüzü veya üretra ağzında keskin sınırlı, hafif eleve, eritematöz plak şeklinde görülen bir karsinoma in situdur. Lezyonlar genellikle 10-15 mm çapında, tek veya çok sayıda, canlı kırmızı ve parlaktır ve hassasiyet yoktur. Yüzeyi düz, kepekli veyaverrüköz olabilir. Yaklaşık %10 oranında invaziv SHK'ye ilerleme potansiyeli bulunmaktadır. Queyrat eritroplazisi için risk faktörleri arasında sünnetsiz olmak, kötü hijyen, smegma ve irritasyonu, travma, sürtünme, ısı ve genital herpes virüs enfeksiyonlarıdır. Lezyonlarda en sık olarak HPV tip 8 ve 16 izole edilmiştir. Histopatolojik olarak Bowen hastalığına benzemektedir. Ek olarak epidermal hipoplazi görülür, dermalin filtrat daha yoğundur ve plazma hücrelerinden zengindir. Psöriasis, liken planus, lupusvulgaris, liken sklerotrofik, kandidiyazis, plazma hücreli balanit, sifiliz, ilaç reaksiyonları, ekzemalar ve meme dışı paget hastalığı gibi birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girmektedir. Tedavide ilk seçenek Mohsmikrografik cerrahisidir. Alternatif olarak eksizyon, CO2 lazer vaporizasyon, topikal 5-flourasil ve imikimod ve kriyoterapi uygulanabilmektedir (1,17,18).

### Lökoplaki

Oral kavitede kendiliğinden iyileşmeyen, kazımayla yerinden kaldırılamayan, klinik ve histopatolojik olarak başka herhangi bir hastalıkla ilişkili olmayan, keratotik beyaz plaklardır. Oral mukozanın en yaygın

prekanseroz lezyonudur. Yaklaşık %5-25 oranında oral SHK dönüşüm riski bulunmaktadır. Malign dönüşüm riski özellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda ve büyük lezyonlarda daha siktir. Ayrıca sigara içmeyenlerde gelişen lökoplakilerde sigara içenlerdekine göre daha fazla malign dönüşüm görülmektedir (1). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Suçlanan risk faktörleri arasında sigara ve alkol kullanımı, oral kandidiyazis, HIV ve HPV gibi mikroorganizmalarla enfeksiyonlar, kronik travma (uygunsuz diş protezlerine bağlı) ve kötü ağız hijyeni bulunmaktadır. Sıklıkla 40 yaş üzeri erkeklerde görülmektedir. En sık olarak bukkal mukozada, sert damak, dudaklarda, dilde ve gingivada yerleşmektedir. Fakat ağız tabanındaki, dilin ventrolateralindeki ve yumuşak damak kompleksindeki lezyonlarda malignansiye dönüşüm riski fazladır. Klinik olarak homojen ve non homojen (heterojen) lökoplaki olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Homojen lökoplaki, sıklıkla bukkal mukozada uniform beyaz plak şeklinde görülen, düşük premalign dönüşme potansiyeli olan, kronik irritasyona yanıt olarak meydana gelen ve en yaygın olan tiptir. Homojen lökoplakiler genellikle asemptomatiktir. Non homojen lökoplaki, nodüler, verrüköz ve noktalı lökoplakilerdir. Sıklıkla kırmızı, erodemukozal yüzeylerde beyaz plaklar oluşturmaktadırlar. Malign dönüşüm riskleri çok yüksektir. Non homojen lökoplakilerde genellikle lokalize bir rahatsızlık hissi ve ağrı olabilmektedir (1,7,10,19). Ağız içinde beyaz plağa neden olan diğer nedenler ekarte edildikten sonra halen tanıdan tam olarak emin olunamadığı durumlarda biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik incelemede epitelde kalınlaşma ve hafif

epitelyal displazi görülebilir. Ciddi epitelyal displazi malign dönüşümün olduğunu göstermektedir. Pagetoid diskeratoz normal popülasyonda özellikle friksiyona karşı keratinositlerin proliferatif cevabı olarak görülebilmektedir. Ancak buradaki pagetoid hücreler sıklıkla labial mukozada ve supra bazal lokalizasyonda görülmektedirler (20). Ayırıcı tanısında oral beyaz spongenevüsler, kandida ile ilişkili durumlar, liken planus, lökoderma, Epstein-Barr virüs ile ilişkili oral kıllı lökoplaki, mekanik veya friksiyonel irritasyon, kontakt lezyonlar, lineaalba, pagetoid SHK in situ ve ekstra-mammaryal paget hastalığı bulunmaktadır. Oral lökoplakilerin tedavisi güçtür ve ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavide ana prensip sigara, alkol ve travma gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Üç ay sonra lezyon halen devam ediyorsa cerrahi olarak veya lazer ile eksize edilmelidir. Özellikle de malign dönüşüm riski yüksek olan noktalı, verrüköz lökoplakilerde, ağız tabanı, yumuşak damak, dil ventrali gibi yüksek riskli alanlarda bulunan lökoplakilerde, önceden üst solunum yollarına ait kanser öyküsü bulunanlarda, displastik ve polizomik lökoplakilerde cerrahi eksizyon en uygun tedavi şeklidir. Kemoterapi alternatif bir yöntemdir. Dimetilsülfoksit içinde % 0,5 bleomisin, topikal ve sistemik vitamin A türevleri, kalsipotriyol ve methisoprinol gibi ajanlar ile bazı lökoplakilerin gelişimini inhibe edebilmekte ve regresyonunu indükleyebilmektedir. Ancak bu ilaçların sık görülen yan etkileri nedeni ile kullanımları kısıtlıdır. Kriyoterapi ve radyoterapi de denebilmektedir. Fakat oral lökoplakilerde tedaviden sonra rekürrensler siktir ve tedavi edilseler de oral SHK riski devam etmektedir. Ayrıca bu hastalar baş boyun malignansileri

açısından da risk altındadırlar. Bu nedenle hastalar tedaviden sonra düzenli aralıklarla takip edilmeli ve gerekli durumlarda da ek biyopsiler alınmalıdır (21).

### Eritroplaki

Lökoplakilerle benzer özellikler gösteren, klinik ve patolojik olarak oral mukozada kırmızı renkli makül veya plak yapan, daha önceden tanımlanmış diğer hastalıklara tam olarak uymayan kırmızı kadifemsi lezyonlardır. Oral mukozada lezyonları içinde malign potansiyel riski enyüksek olan lezyonlardır. Prevalansı %0.02 ile %0,83 arasında değişmektedir. Sıklıkla 40 yaş üzeri kişilerde görülmektedir. Sigara ve alkol kullanımı oral eritroplaki gelişme riskini artırmaktadır (22). Klinik olarak sıklıkla çapı 1,5 cm'den küçük, ince, asemptomatik, eritematöz makül veya plak şeklinde görülür. Çevredeki pembe renkli mukozadan keskin bir sınırla ayrılmıştır. Yüzeyi genelde düzdür ve rengi homojen kırmızıdır. Ancak düzensiz kırmızı zemin üzerinde serpilmiş gibi duran, beyazımsı sarı alanlar gösteren, granüler eritroplaki gibi farklı klinik varyantları da olabilir. En sık olarak yumuşak damak, ağız tabanı ve bukkal mukozada yerleşmektedir. Tanı genellikle oral mukozada eritematöz lezyon yapan durumların ekarte edilmesi ile konulmaktadır. Ancak eritroplaki yapan lezyonun nedeni belli değilse veya birkaç haftalık sürede lezyon iyileşmemişse, genel olarak lezyonun tamamının eksize edilmesi ile histopatolojik inceleme yapmak gerekir. Histopatolojik incelemede çoğunlukla şiddetli displazi, in situ veya invaziv karsinom bulguları görülmektedir. Ayırıcı tanısında akut ve kronik mekanik travmalar, termal veya kimyasal hasarlar, eritematöz kandidiyazis, atrofik liken planus, lupus eritematozus, pemfigus,

sikatriyel pemfigoid, kaposi sarkomu, amelanotik melanom, submukozal hemoraji ve glossit bulunmaktadır. Tedavide ilk seçenek cerrahi eksizyon ve Mohs mikrocerrahisidir. Kriyoterapi veya lazer eksizyon, topikal veya oral retinoidler, bleomisin veya beta karoten gibi terapötikler alternatif olarak düşünülebilir (1,22).

## REFERANSLAR

- Duncan KO, Geisse JK, Leffel DJ: Epithelial precancerous lesions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Ed. New York: McGraw-Hill, 2008:1007-1025.
- Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007;46:895-904.
- Engel A, Johnson M-L, Haynes SG. Health effects of sunlight exposure in the united states. *Arch Dermatol* 1988;124:72-80.
- Ronald LM. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:8-10.
- Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:650-3.
- Piamphongsant T. Chronic environmental arsenic poisoning. *Int J Dermatol* 1999;38:401-10.
- Braun-Falco O, Plewing G, Wolf HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 1449-1462.
- Yerebakan O, Ermis O, Yilmaz E, Basaran E. Treatment of arsenical keratoses and Bowen's disease with acetretin. *Int J Dermatol* 2002;41:84-7.
- Letzel S, Drexler H. Occupationally related tumors in tar refinery workers. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:712-20.
- Qinn A.G, Machie RM. Premalign epithelial lesions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Singapore: Wiley Blackwell, 2010: 52.29-52.38.
- Hassab-El-Naby HMM, Almi HSA, AlSabah HA, Kajeji MM: PUVA keratosis in vitiligo. *J EADV* 2006;20:1013-4.
- Turner RJ, Sviland I, Charlton F, FarrM: PUVA-related punctatakeratoses of the hands and feet. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:476-9.
- Cardoso JC, Calonje Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2011;20:145-54.
- James WD, Berger TG, Elston DM. Viral diseases. *Andrews' Diseases of Skin: Clinical Dermatology*. 10th ed. Toronto, Saunders Elsevier, 2006;367-415.
- Callen JP. Possible precursors to keratinocytic epidermal malignancies. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM. *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2005;93-100.
- Kao GF: Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1986;122:1124.
- Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int*. 2002;90:498-506.
- Von Krogh G, Horenblas S. The management and prevention of premalignant penile lesions. *Scand J UrolNephrolSuppl* 2000;205:220-9
- Van Der Waal I, Shephann KP, Van der Meij EH, Smeele LE. Oral Leuplakia. *A Clinicopathologic Review*. *Oral Oncology*, 1997;33;291-301.
- Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79:321-9.
- C. Scully, A. Hegarty. The Oral Cavity and Lips. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Singapore: Wiley Blackwell, 2010: 69.90-69.92.
- Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythoplakia review. *Oral Oncol* 2005;41:551-61.