



Mersin Üniversitesi



AKTİNİK KERATOZDA GÜNCEL

Dr. Güliz İKİZOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dermatoloji AD

Prekanseröz keratinositik lezyonlar

- Aktinik keratoz
- Arsenik keratozu
- Termal keratoz
- Hidrokarbon keratozları
- Kronik radyasyon keratozları
- PUVA keratozu
- Viral keratozlar
- Bowen hastalığı
- Queyrat eritroplazisi
- Lökoplaki
- Eritroplaki

Aktinik keratoz

- Açık tenlilerde ve immünsuprese kişilerde sık
- >50 yaş sıklık artar
- Spontan regresyon-stabil seyir-SHK'e dönüşüm
- Aşırı UVR maruziyeti

Aktinik Keratoz

- Güneş gören bölgeler: alın, burun sırtı, kulak, el ve ön kol dorsal yüzleri, androgenetik alopesili erkeklerde saçlı deri
- Hiperkeratozik papül-plak
- Çevre deride solar hasar: poikilodermik değişiklikler

Epidemiyoloji

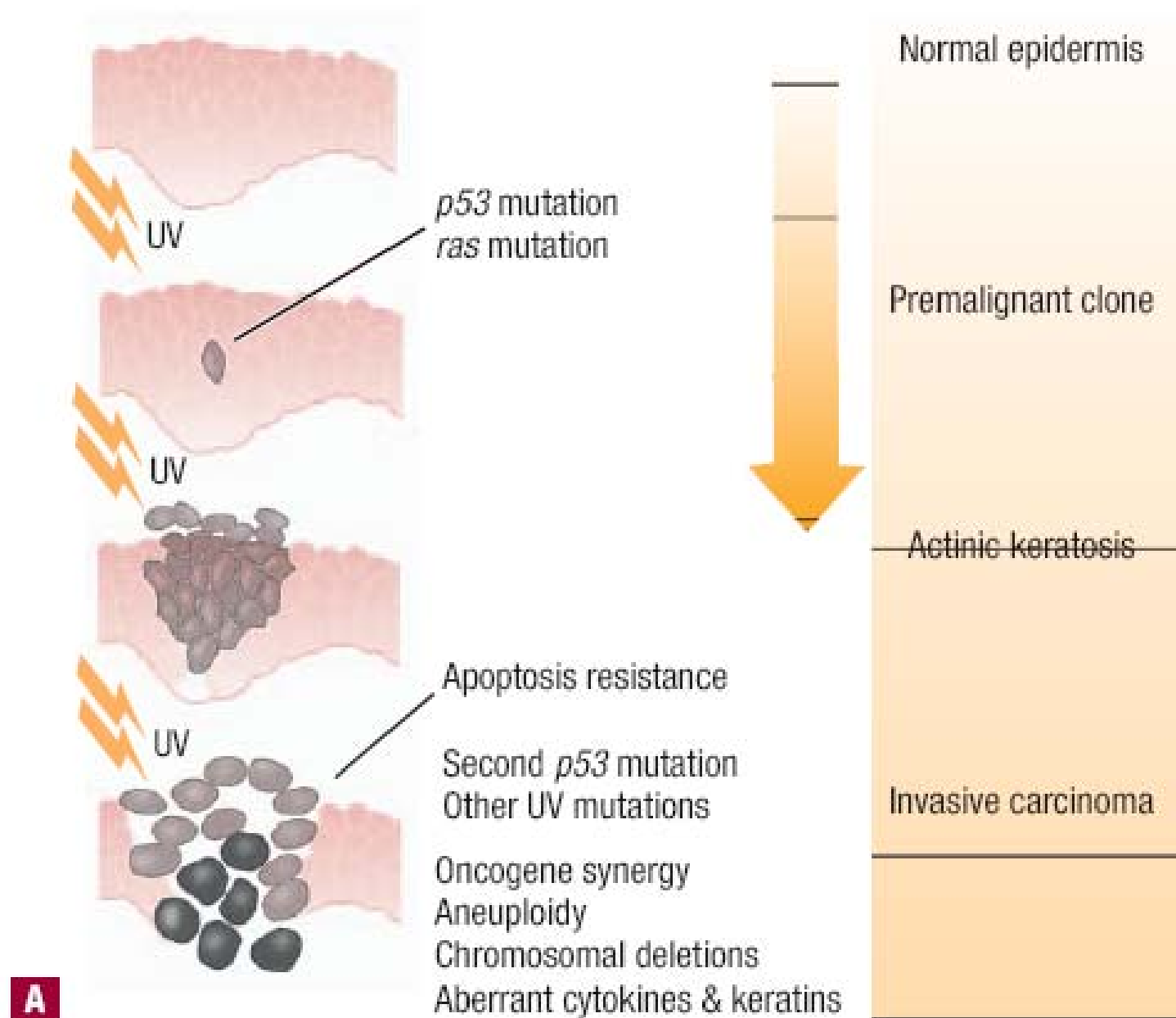
- 1990-1999 yılları arasında Amerika'da dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %14'ü aktinik keratoz
- Avustralya'da >40 yaş görülme sıklığı %40-60
- Organ tx hastalarında insidans X 250
- Kadınlarda az olmasının nedeni MS sırasında düzenli NSAİ kullanımı olabilir

Patogeneze-Risk faktörleri

- UVR
- Uzun süre güneş altında kalmak
- Güneş yanığı öyküsü (≥ 6 ağırlı yanık öyküsü ile riskte belirgin artma)
- Güneşten koruyucu kullanma alışkanlığı
- Fenotip
- Erkeklerde fazla, yaşla insidans artar (>40 yaş)
- Genetik hastalıklar
- HPV
- İmmünsupresyon
- PUVA

AK oluşum mekanizmaları

- İnflamasyon
- Oksidatif stres
- İmmünsupresyon
- Apoptozda aksama
- Mutagenез (tümör supresör gen P53 ve onkogen H-ras mutasyonları → atipik keratinositlerin intraepidermal proliferasyonu)
- Hücre büyüme ve proliferasyonunda disregülasyon
- HPV (bazı tiplerde)



Klinik tipler

- Klasik
- Hipertrofik
- Kornu kutaneum
- Atrofik
- Pigmente
- Aktinik keilit

Ayırıcı tanı

- Klasik AK: SHK, benin likenoid keratoz, yüzeysel BHK, inflame seboreik keratoz, porokeratoz, inflamatuvar dermatozlar (psoriasis, seboreik dermatit)
- Hipertrofik AK: SHK, viral siğiller, seboreik keratoz
- Pigmente AK: seboreik keratoz, solar lentigo, lentigo malin melanom

Dermatopatoloji: Klinik korelasyon önemli

- Bazal-suprabazal atipi + normal str. korneum
- Suprabazaldan üst seviyede atipi + hiperkeratoz ve parakeratoz
- Stratum granülozumda atipi (tam kat atipi): in situ SHK → Klinik olarak bunlar da AK kabul edilebilir
 - Dermiste solar elastoz
 - Deri ekleri tutulmaz: alterne parakeratoz-ortokeratoz

Seyir

- Regresyon
- Persistans
- Progresyon (%0.1-20)
- >10 AK olanlarda 5 yıl içinde SHK'e ilerleme veya de novo SHK riski kümülatif olarak %14
- Risk AK sayısı ile doğru orantılı

Tedavi

- Lezyon sayısı ve çapı
- Lokalizasyon ve süre
- Hasta uyumu, genel sağlık durumu
- Kozmetik sonuç



AK Tedavi Yaklaşımı

- İlk Tedavi: Güneşten korunma
 - Kriyoterapi: en ideal
 - Elektrokoter +/- Küretaj: lokal anestezi gerekir
 - Traş eksizyon: SHK şüphesi → patolojik inceleme
- İkinci Tedavi (3 ay sonra)
 - a. Az sayıda lezyonlu hasta: kalanlara aynı tedavi
 - b. Çok sayıda lezyonlu hasta: Alan Tedavileri
 - İmikimod, 5-Florourasil krem
 - İnflamasyon istemeyenlere: Diklofenak jel
 - Hızlı yanıt tercih: Kriyoterapi (Kriyopeeling), Lazer (resurfacing), PDT, Peeling (Jessner + %35 TCA), Dermabrazyon

Lezyon hedefli tedavi / algoritma

Lezyon sayısı <10

- **Kriyoterapi:** İlk tercih (kolay, etkili)
- **Elektrokoter +/- Küretaj:** Lokal anestezi gerekir (kriyoterapi yoksa)
- **Tıraş eksizyon/eksizyon:** SHK şüphesi → patolojik inceleme
- **Lazer ablasyon:** pahalı
- Güneşten kaçınma ve koruyucu
- Kontrol: 1 ay sonra → gerilememişse tedavi tekrarlanır
- Sürekli rekürren lezyon → biyopsi/eksizyon

Kanserizasyon Alanı Tedavi Algoritması

- **Lezyon sayısı >10**
 - İmkan varsa FDT tercih edilebilir
- İlk planda ülkemizde bulunan topikaller:
 - İmikimod (etkinlik ve irritasyon ↑)
 - Diklofenak (irritasyon istemeyenlere)
(El dorsallerinin topikallere yanıtı az, salisilik asitle ön hazırlık ve yoğun uygulama)
- İyileşmeyen lezyonlar
 - Lezyon hedefli tedavi
 - İmmünsuprese hasta veya riskli lezyon → eksizyon
- Genel direnç ve rekürrens
 - Resurfacing (Yöntem tercihi kişisel tecrübeye göre)

Kanserizasyon alanı tedavisi

- Hem görünen, hem de subklinik lezyonlar üzerinde etkili olmalı
- Geniş alanlara uygulanabilmeli
- Uzun süreli kullanımda tolere edilebilmeli
- Organ tx hastalarında kullanılabilirmeli

Kanserizasyon Alanı Tedavileri

Topikal ajanlar (Uzun süreli)

- İmikimod %5
- Diklofenak jel %3
- 5-Florourasil %5
- **İngenol mebutat**

Kısa süreli tedaviler

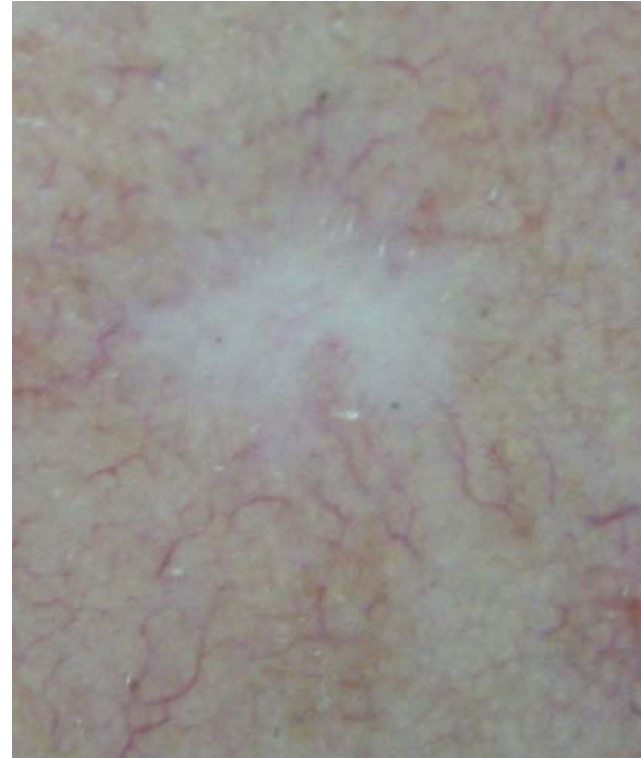
- Fotodinamik tedavi
- Resurfacing (Lazer, peeling (Jessner + %35 TCA), dermabrazyon,)
- Kriyopeeling

Kriyoterapi

- AK tedavisinde en sık kullanılan yöntem
- İnce, yüz-saçlı deri lokalizasyonlu ve 20-45 saniyelik çözülme sikluslarının uygulandığı lezyonlarda kür oranı %99
- **Kür oranı donma-çözülme süresi ile ilişkili**
- 5 sn çözülme süresinde kür oranı %39 iken 20 sn çözülme süresinde %83
- Agresif uygulama öneriliyor
- Kalın ve özellikle el sırtında lokalize lezyonlar kriyoterapiye dirençli

Kriyoterapi

- Yan etki: bül, kurut, hipopigmentasyon (süre ile korele)
- Spreyi sabit püskürt (fırçalama!)



İmikimod

- Toll-like reseptör TLR7, TLR8
 - TLR: patern hatırlama reseptörleri → patojen komponentlerin ayırt edilmesi
 - Transkripsiyon yolları aktive olur → sitokin sekresyonu
- Hem doğal, hem de akkiz immün yanıt ↑
- **Hafıza hücreleri oluşur**
- İmikimod kullanan hastalarda yeni AK ve SHK gelişimi ↓

İmikimod

- 4 Faz III çalışma, 16 hf

	<u>Tam cevap</u>	<u>Parsiyel (>%75)</u>
• 2 tane 2/hf	%45	%59
• 2 tane 3/hf	%48-57	%64-72

- 3/hf: Etki ve yan etki↑, rekürrens↓
- Lokal reaksiyon / başarı korele
- Klinik-histolojik iyileşme korele

Lokal Yan Etkiler

- Eritem, ödem, indurasyon, vezikül, püstül, erozyon, eksskoriasyon, yüzeysel ülser, eksüdasyon, kuruluk, kurutlanma, kaşıntı, yanma, ağrı (Uygulama alanı dışına da taşabilir)
- Etkinlik ile korele
- Lokal hiper-hipopigmentasyon (bazen kalıcı)
- Nöropatik ağrı (2 olgu)



İmikimod

- 15 kronik güneş hasarı olan-görünür AK olmayan hasta
- Haftada 3 gün, 4 hafta %5 imikimod
- Eritem-indurasyon-kabuklanma
- Subklinik AK saptanabilir

%2.5 ve %3.75 imikimod

- %5 imikimod ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış
- Çok merkezli, randomize, çiftkör ve plasebo kontrollü çalışmalar
- %2.5-3.75 imikimod ve taşıyıcı krem 2 hafta günde 1 kere, 2 hafta aralıklı 2 kür şeklinde uygulanmış
- 8 hafta sonra değerlendirilmiş
- Tam gerileme veya parsiyel gerileme ($\geq$ %75) değerlendirilmiş

%2.5 ve %3.75 imikimod

- 479 hasta %3.75-%2.5 imikimod ve taşıyıcı kullanmış
- Tam gerileme sırası ile gruplarda 35.6%, 30.6%, ve 6.3%
- Parsiyel gerileme ise sırası ile gruplarda 59.4%, 48.1%, ve 22.6%
- AK lezyon sayısında median gerileme gruplarda sırası ile 81.8%, 71.8%, ve 25.0%
- Tedavi edilen alanda fotohasarda gerileme %3.75 krem ile çok daha belirgin

%2.5 ve %3.75 imikimod

- Her iki konsantrasyon da etkin ve iyi tolere edilmiş
- AK lezyon sayısındaki azalma %5 konsantrasyon ile bildirilenle yakın
- Yan etkiler daha az

Diklofenak jel %3

- 2x1, 3 ay
- Siklooksijenaz 2 inhibitörü
- Prostoglandin yapımı inhibe olur
- Prostaglandinler UVB ile etkileşerek deri kanseri patogenezinde rol oynayabilir → olası etki mekanizması
- İnflamasyon diğer topikallerden az
- Kür %50 hastada +

Diklofenak

- Hyaluronan jel içinde %3 konsantrasyonda kullanılır
- 3 randomize çalışmada (n=364) diklofenak kullanan hastaların %40'ında tam gerileme saptanmış
- Bu oran plasebo ile %12
- **Yüz dışındaki lezyonlarda etkinlik daha düşük**
- Yan etkiler: deri kuruluğu, kaşıntı, eritem ve uygulanan alanda deri döküntüsü
- 5-FU'e göre daha iyi tolere edilir ama etkinlik daha düşük

Diklofenak ile alan tedavisi

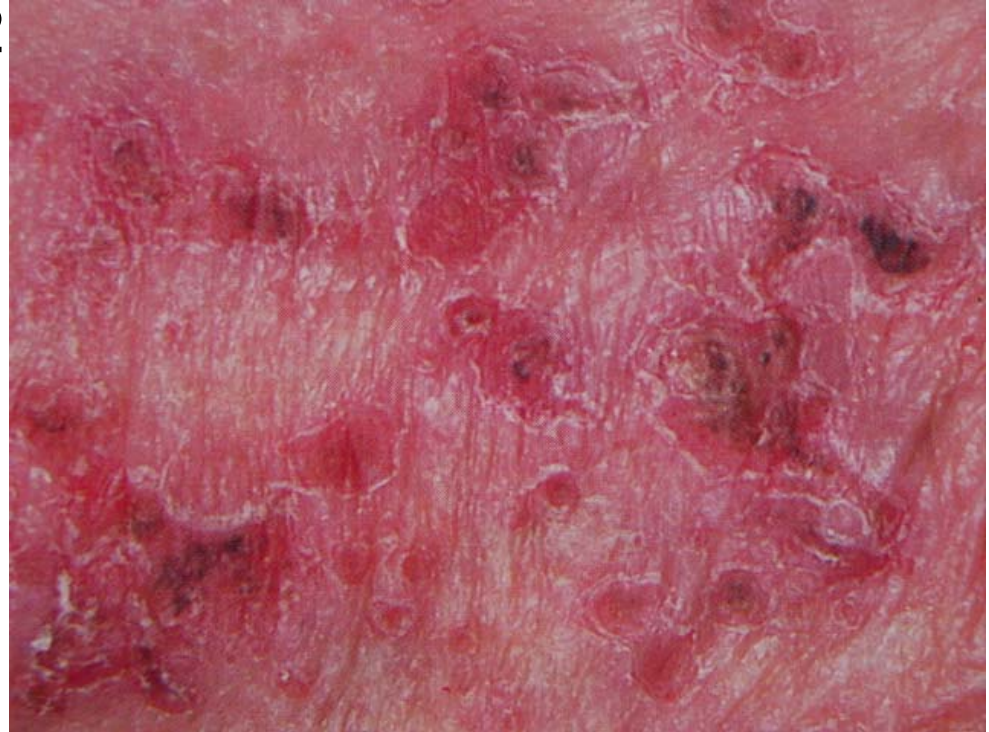
- Apoptoz indüksiyonu, anjiogenez inhibisyonu, inflamasyonun baskılanması
- 50 cm² alana 90 gün boyunca uygulama sonrası
- 30. günde hastaların %85'inde, 1. yıl sonunda ise %91'inde hedef lezyon sayısında ≥ 75 azalma saptanmış
- 2 yılın sonunda %45 hastada lezyon saptanmamış

5-FU

- Timidilat sentetaz inhibisyonu→DNA sentezi ve hücre proliferasyonu inhibisyonu
- 4-6 hafta içinde eritem-kabarcık oluşumu-erozyon-nekroz ve reepitelizasyon süreci tamamlanır
- İki sistematik derlemede tam gerileme oranı %50 olarak belirlenmiş
- Hiperkeratotik lezyonu olmayanlarda bu oran %90'a kadar çıkabilir
- Amerika'da günlük uygulama için %0.5 formülasyon mevcut
- Günde 1 uygulama ile minimal sistemik emilim ve yüksek konsantrasyona göre daha iyi tolere edilebilirlik bildirilmiş

%5 5-FU

- Renal tx hastaları-8 hasta
- 3 hafta boyunca günde 2 kere
- 2 ve 8. haftalar ve 12. ayda kontrol
- Lezyonlarda 8. haftada %98, 12. ayda %79 düzelme saptanmış
- Sık yan etkiler: eritem, kepeklenme ve kaşıntı
- Renal tx hastalarında etkili ve güvenilir bir seçenek



AK tedavisinde %3 diklofenak sodyum ve %5-FU

- 28 AK hastası
- Tedavinin sonunda ve tedavi bittikten 8 hafta sonra değerlendirilmiş
- Tedavinin başında ve sonundaki ortalama lezyon sayısı DS grubunda 13.6 ve 6.6 ($p<0,001$), iken 5-FU grubunda 17.4 ve 3.15 ($p<0.001$)
- 5-FU grubunda lezyon sayısındaki azalma belirgin olarak daha fazla ($p<0.001$)

AK tedavisinde %3 diklofenak sodyum ve %5 5-FU

- Her iki grupta da hasta memnuniyeti yüksek (diklofenak grubunda %73, 5-FU grubunda %77)
- Yan etkiler değerlendirildiğinde diklofenak grubunda memnuniyet oranı daha fazla (%93.3), 5-FU grubunda %38.4
- Eritem, ödem, kabuklanma ve kaşıntı 5-FU grubunda belirgin olarak daha fazla
- 5-FU AK tedavisinde DS'a göre daha etkili ama daha zor tolere ediliyor

İngenol mebutat



- Euphorbia peplus bitkisinden elde ediliyor
- Deri kanserlerinin de arasında olduğu bazı deri hastalıklarında kullanılan geleneksel bir tedavi ajanı

JAMA Dermatol 2013;149(6):666-70

İngenol mebutat

- Amerika, Avrupa, Avustralya ve Brezilya'da AK tedavisinde kullanımı onaylandı
- Kısa süreli alan tedavisinde oldukça etkili

Features and properties of ingenol mebutate gel (PEP005; ingenol-3-angelate; Picato®)

Indication

Topical treatment of actinic keratosis

Mechanism of action

Multiple mechanisms of action involving rapid induction of primary necrosis followed by neutrophil-mediated, antibody-dependent cellular cytotoxicity of residual disease cells

Dosage and administration

For actinic keratoses on the face and scalp	Ingenol mebutate gel 0.015% applied to affected area once daily for 3 consecutive days
---	--

For actinic keratoses on the trunk and extremities	Ingenol mebutate gel 0.05% applied to affected area once daily for 2 consecutive days
--	---

Pharmacokinetic profile following application of ≈1 g of ingenol mebutate gel 0.05% over a 100 cm² area on the dorsal forearm once daily for 2 consecutive days

No detectable blood concentrations of ingenol mebutate or two of its metabolites in any of the blood samples

Most commonly occurring adverse events

Application-site conditions including pain, pruritus and irritation

Drugs 2012; 72 (18): 2397-2405

The Mechanism of Action of Ingenol Mebutate Gel

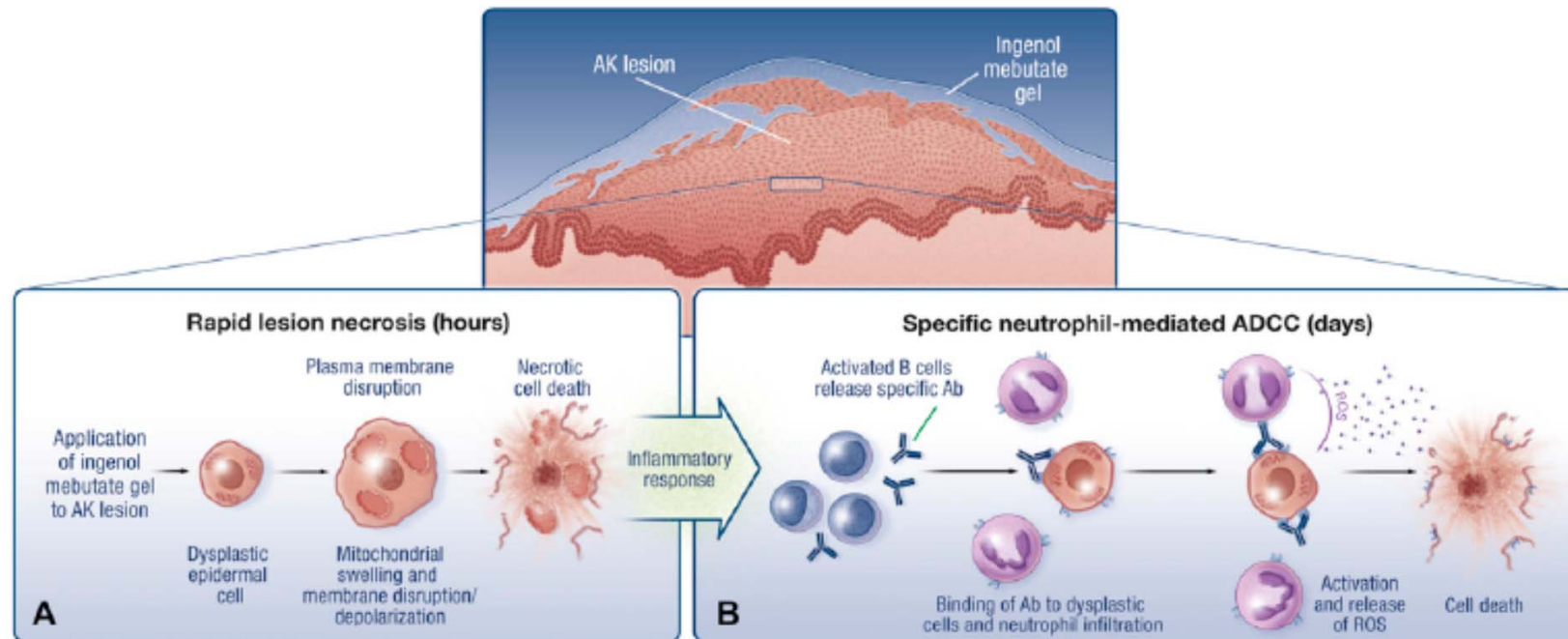


Fig 2. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel in actinic keratosis. **A**, Rapid lesion necrosis beginning 1 to 2 hours after application of ingenol mebutate. **B**, Specific neutrophil-mediated antibody (*Ab*)-dependent cellular cytotoxicity (*ADCC*) within days of application of ingenol mebutate. In neutrophil-mediated *ADCC*, *Ab* are produced by B cells and bind to specific antigens on dysplastic epidermal cells. These *Ab* also bind to receptors on infiltrating neutrophils. Occupation of receptors on neutrophils by specific *Ab* triggers neutrophils' killing mechanisms, including release of cytotoxic agents such as reactive oxygen species (*ROS*), which destroy dysplastic epidermal cells. *AK*, Actinic keratosis. Illustration used with permission of LEO Pharma. Copyright 2011 LEO Pharma. All rights reserved.

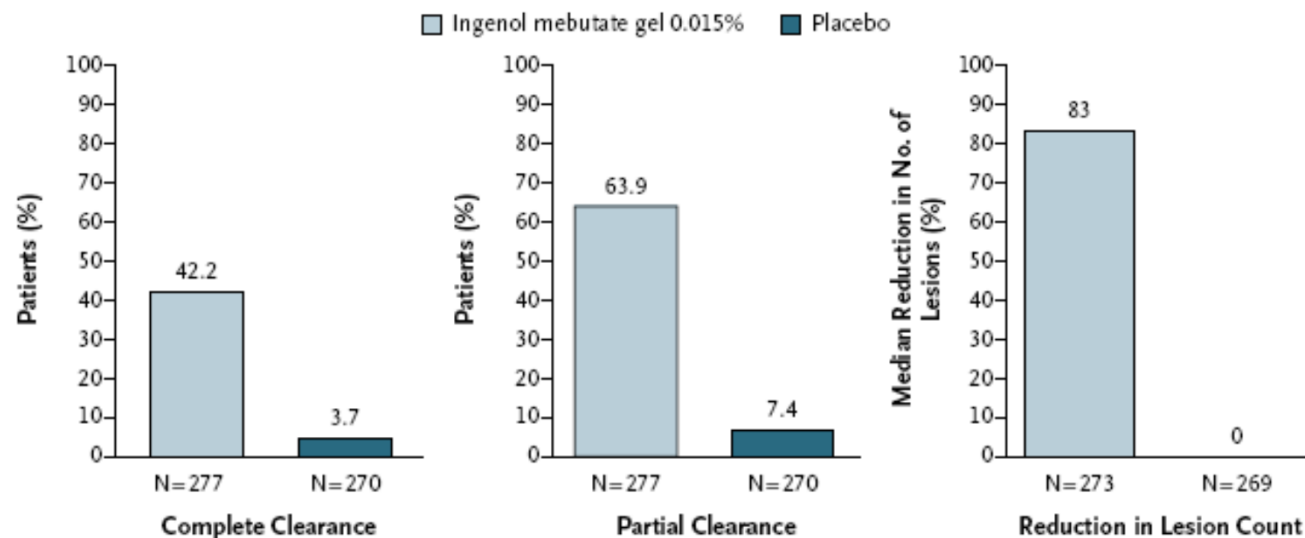
İngenol mebutat

- Etki mekanizmasında ilk basamakta hücre plazma membranları ve mitokondrilerin yapısının bozulması sonucu hücre nekrozu (kemoablasyon) gerçekleşir.
- Daha sonra nötrofil-antikor bağımlı hücre sel sitotoksisite ile kalan tümör hücreleri elimine edilir.
- İngenol mebutat iki formülasyonda kullanıma sunulmuştur: %0.015 form 3 günlük bir tedavi şeklinde yüz ve saçlı deride, %0.05 form ise iki günlük bir tedavi şeklinde gövde ve ekstremitelerdeki lezyonlarda kullanılır
- Tedavi süresinin kısa olması diğer topikal tedavi ajanlarına göre bir avantaj

İngenol mebutat

- Tedavinin kalıcı bir etkisi var gibi görünüyor
- Tedaviyle tam kür sağlanan hastaların yaklaşık yarısında 1 yıllık izlemde ≥ 1 AK lezyon rekürensi olsa da total lezyon sayısı dramatik olarak düşük saptanmış
- Total lezyon sayısında 1. yılın sonundaki azalma %87
- Lokal deri reaksiyonları: eritem, kepeklenme, kabuklanma, ödem, vezikülasyon, püstülasyon, ülserasyon olabilir
- Ağrı, yanma, irritasyon görülebilir

A Face or Scalp



B Trunk or Extremities

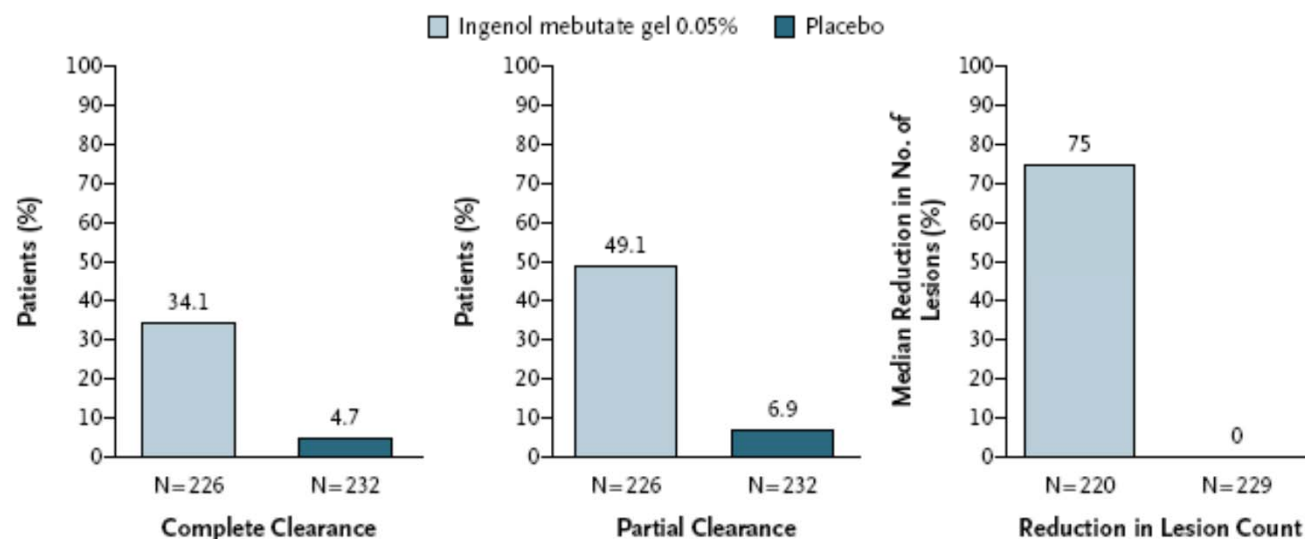


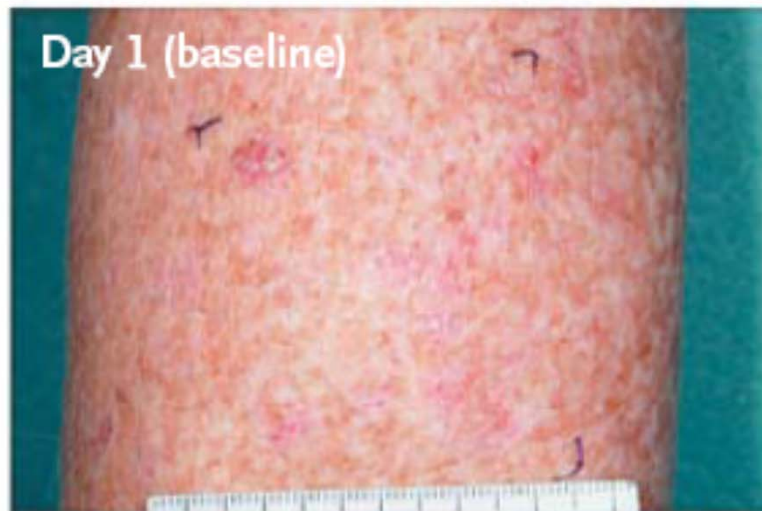
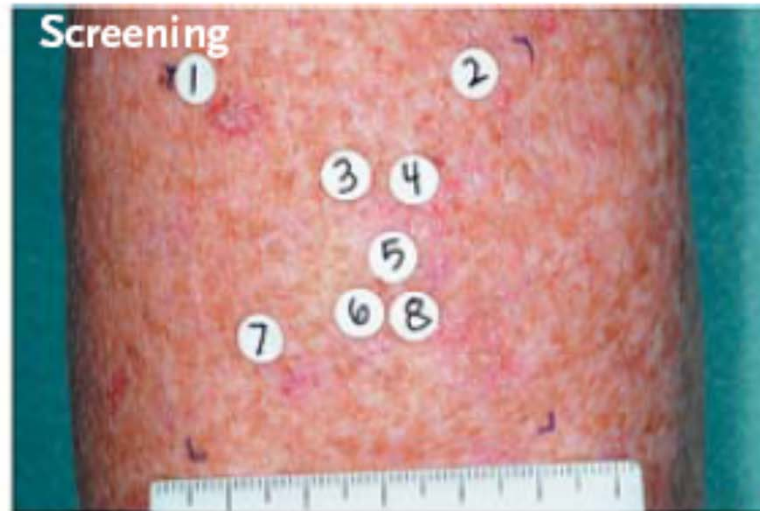
Figure 2. Rates of Complete and Partial Clearance, and Median Reduction in Numbers of Lesions at Day 57.

Efficacy outcomes are shown for actinic keratoses in all patients in the two studies involving the face or scalp (Panel A) and the two studies involving the trunk or extremities (Panel B) ($P < 0.001$, ingenol mebutate vs. placebo for complete and partial clearance).

A Patient with Lesions on the Cheek



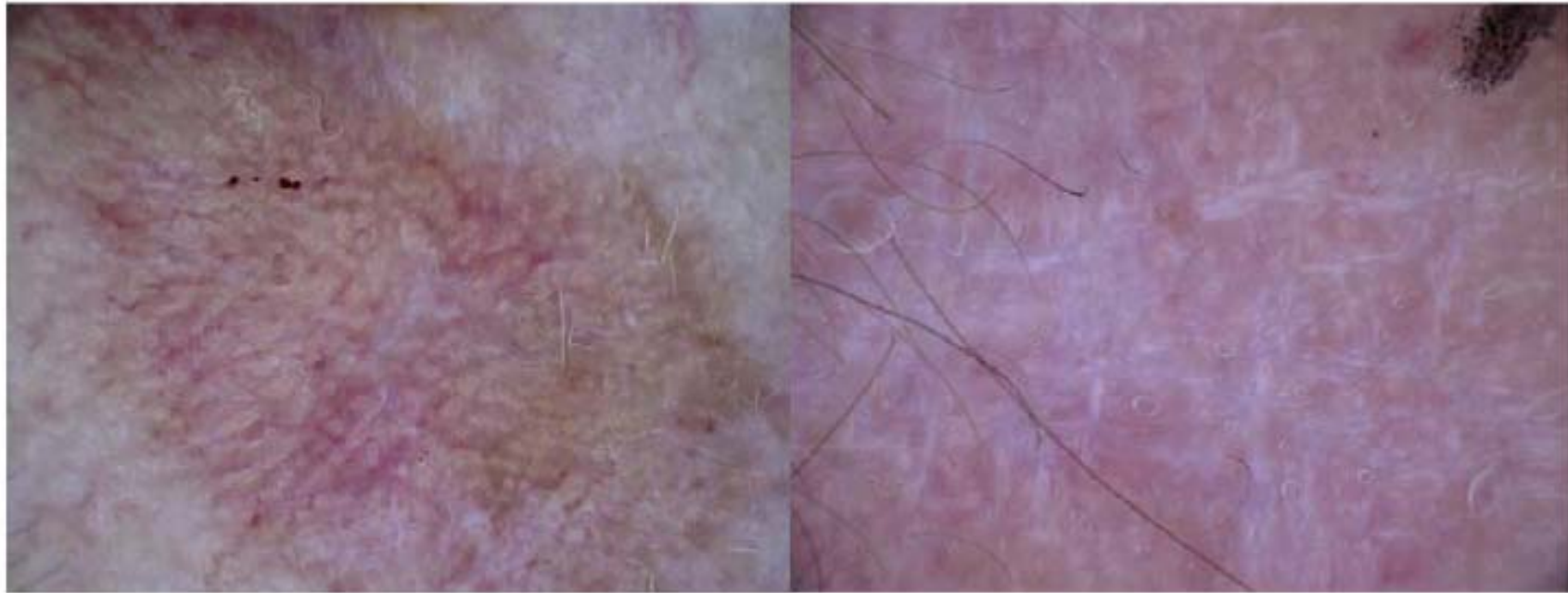
B Patient with Lesions on the Arm



Fotodinamik tedavi

- Fotoduyarlandırıcı olarak 5-ALA veya metil aminolevilunat (MAL) kullanılır
- Farklı duyarlandırıcılar, inkubasyon süreleri, ışık kaynakları ve tedavi öncesi uygulamalar kullanılmış
- İnkubasyon süresinin uzunluğu ile tam iyileşme oranları doğru orantılı
- 4 saatlik inkubasyon süresi, 0.5-1 ve 2 saate göre daha etkili bulunmuş
- Kozmetik sonuçlar 5-FU ve kriyoterapiye göre daha iyi
- Tek uygulamada çok sayıda lezyon tedavi edilebilir
- Işık uygulaması sırasında yanma-batma ve tedavi sonrası pigmentasyon değişiklikleri olabilir

Fotodinamik tedavi



pre-treatment with photodynamic
therapy

2 months post-treatment with
photodynamic therapy

MAL-PDT ve diklofenak tedavilerinin karşılaştırılması

- Yüzde çok sayıda AK olan hastalar
- 90 gün sonra tam iyileşme ve lezyon kalınlığına göre tam iyileşme oranları değerlendirilmiş
- Hastalar takip eden 12 ay boyunca izlenmiş

MAL-PDT ve diklofenak tedavilerinin karşılaştırılması

- 200 hasta, 1674 AK lezyonu
- 3. ayda **tam iyileşme oranları MAL-PDT ile 85·9%, D ile 51·8%**
- Lezyon kalınlığından bağımsız olarak tüm lezyonlarda MAL-PDT yanıtı daha iyi
- 12. ay kontrolünde tam iyileşme oranı MAL-PDT grubunda %37'ye, D grubunda ise %7'ye gerilemiş
- MAL-PDT tedavisi D tedavisine göre daha pahalı, ancak belirgin olarak daha etkili bulunmuş

Meta analiz

- Avrupa' da yapılan ve 5562 hastayı kapsayan 25 çalışmanın meta analizi
- ALA-PDT, MAL-PDT, imikimod, kriyoterapi, diklofenak, 5-FU, ingenol mebutat
- Yüz ve saçlı derideki AK lezyonları
- Jel formunda ALA ve PDT en etkili yöntem olarak saptanmış

Facial actinic keratosis

Table 2 Lesion- versus field-directed treatment options for actinic keratosis and reported response rates

Treatments	Reported response rate
<i>Lesion-Directed Treatment</i>	
Curettage/shave biopsy/excision	Undocumented
Liquid nitrogen	75%-98%
Laser	~ 90%
<i>Field-Directed Treatment</i>	
Chemical peeling	~ 75%
Topical photodynamic therapy	70-90%
Topical 5-fluorouracil	50%
Diclofenac 3% gel	50%-80%
Topical retinoids	~ 80%
Imiquimod 5%	55%-80%
Imiquimod 3%	~ 50%
Ingenol mebutate	56%-75%
Topical 5-fluorouracil 0.5%/ salicylic acid 10%	72%

Tedavi

- Lezyon hedefli tedaviler: kriyoterapi, küretaj+elektrokoagülasyon ve eksizyon
- Alan tedavileri: 5-FU, imikimod, diklofenak, fotodinamik tedavi ve ingenol mebutat
- **Kombine tedavi uygulamaları**

Kombine tedaviler

- Lezyona yönelik tedaviler ve alan tedavileri birlikte kullanılıyor
- Amaç maksimum etkinlik
- 5-FU ve kriyoterapi
- İmikimod ve kriyoterapi
- İmikimod ve PDT
- İngenol mebutat ve kriyoterapi

Kriyoterapi sonrası ingenol mebutat

- AK tedavisinde kriyoterapiden 3 hafta sonra başlanan İM tedavisi
- 329 hasta- İM jel veya taşıyıcı için randomize edilmiş
- 11. haftada tam gerileme İM grubu için %60.5, taşıyıcı grubu için %49.4
- %75 gerileme ise İM grubu için % 82.7, taşıyıcı grubu için % 75.6

Kriyoterapi sonrası ingenol mebutat

- Yüz ve saçlı derideki AK tedavisinde kriyoterapiden 3 hafta sonra İM jel tedavisi tek başına kriyoterapiye oranla daha başarılı bulunmuş

Kriyoterapi sonrası ingenol mebutat

- AK öyküsü olan 135 hasta
- Nisan 2012-Ocak 2013 arası
- Görünen tüm lezyonlara kriyoterapi → 2 hafta sonra ingenol mebutat jel (alan tedavisi)
- Hafif-orta şiddette eritem ve kepeklenme 1 hafta içinde gerilemiş
- 1 ve 4. ay kontrollerinde hastaların %99'unda $\geq$ %75 düzelme saptanmış (yüz lezyonlarında)
- Önkol ve saçlı deride ise %80 hastada $\geq$ %75 düzelme saptanmış

PDT - imikimod kombinasyon tedavisi

- 12 hasta 5-ALA PDT
- 15 hasta imikimod
- 13 hasta kombine tedavi
- Tüm lezyonlarda gerileme oranları kombine tedaviyle %100, PDT ile %41.7, imikimodla %66.7
- Kombine tedavi grubunda erozyon ve kabuklanma daha fazla
- Şiddetli olgularda kombinasyon tedavisi tercih edilmeli

Kimyasal peeling

- %35-50 TCA ile orta derinlikte bir kimyasal soyma sağlanabilir
- %35-50 TCA ile birlikte Jessner solüsyonu, %70 glikolik asit veya solid CO₂ de çok sayıda ve hiperkeratotoik olmayan AK tedavisinde kullanılabilir
- %35 TCA ve Jessner solüsyonu 5-FU ile karşılaştırıldığında etkinlik benzer, morbidite ise düşük

CO2 lazer-kriyoterapi

- Saçlı deri ve yüz yerleşimli izole AK tedavisinde iki yöntem kıyaslanmış
- 90 gün sonra tam gerileme oranları ve lezyon kalınlığına göre cevap oranları karşılaştırılmış
- 200 hasta, 543 AK lezyonu
- 90 gün sonunda lezyonlarda **tam gerileme oranları kriyoterapi grubunda %78·2, CO2 lazer ablasyon grubunda ise %72·4**
- Kalın lezyonlarda kriyoterapiye yanıt belirgin olarak daha iyi

CO2 lazer-kriyoterapi

- Tedavi sonrası 3. ayda kriyoterapi sonrası 73 hastada (%71.6), CO2 lazer ablasyon sonrası 64 hastada (%65.3) tüm lezyonlarda tam gerileme
- Tedaviden 12 ay sonra bu oranlar sırası ile %53 ve %14'e gerilemiş
- Uzun süreli izlemde kriyoterapi daha başarılı

Klinik evre-dermoskopi

- 2007 yılında yapılan klinik evrelemeye göre:
- Evre 1: hafif palpabl AK (görölmekten çok hissedilir)
- Evre 2: orta kalınlıkta AK (kolayca görölür ve hissedilir)
- Evre 3: çok kalın, hiperkeratotik AK

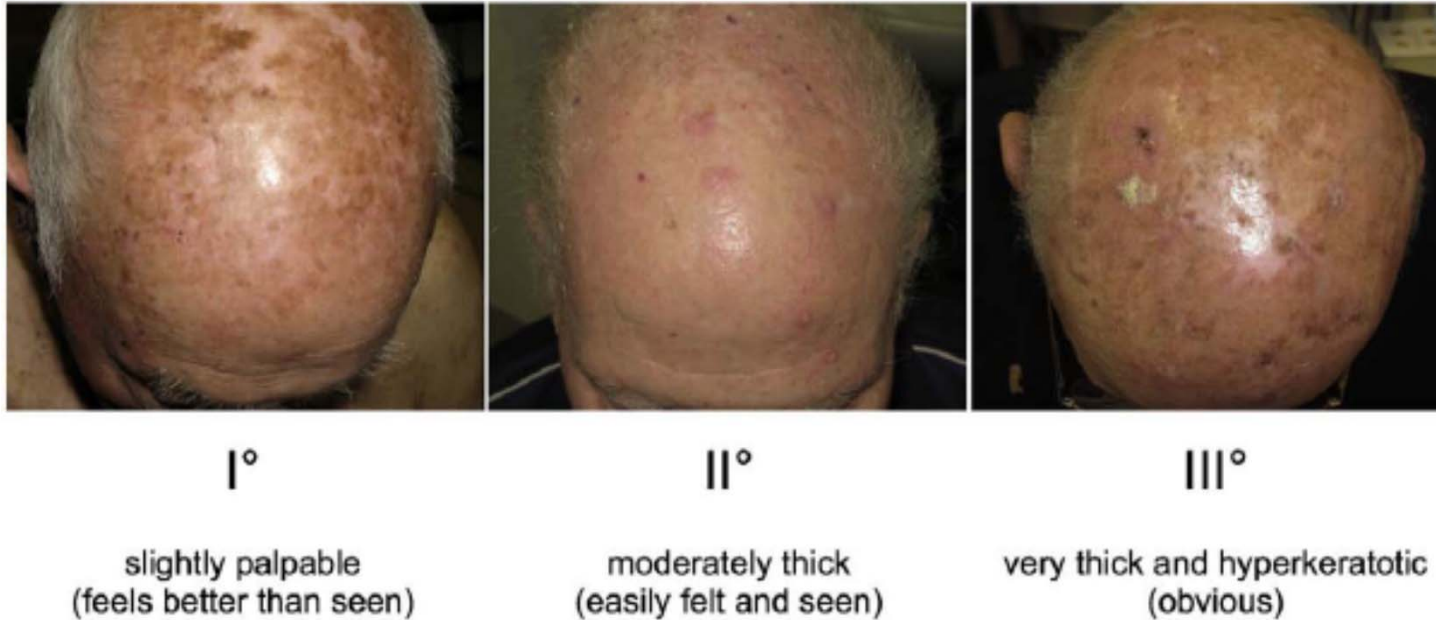


Fig. 1 Clinical grading of actinic keratosis.

Dermoskopi

- Evre 1: kırmızı yalancı ağ yapısı
- Evre 2: çilek paterni
- Evre 3: yapısız beyaz-sarı alanlar



I°

II°

III°

red pseudo-network

"strawberry" pattern

structureless white-yellow areas

Fig. 2 Dermatoscopic grading of actinic keratosis.

Dermoskopi

- Pigmente olmayan AK'larda çilek paterni (zeminde eritem üzerinde kıl follikülleri ve belirgin folliküler açıklıklar arasındaki büyük damarların oluşturduğu kırmızı yalancı ağ yapısı) görülür
- Pigmente AK'larda folliküler açıklıklar çevresinde çelik grisi-kahverengi noktalar ve annüler-granüler-romboid yapılar görülür
- Pigmente AK-lentigo maligna ayırımı zor olabilir
- Dermoskopi yetersiz kalır
- Biyopsi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır



Fig 1. Dermoscopic image of actinic keratosis under polarized light. Red pseudonetwork is seen, consisting of background erythema located between whitish hair follicles; latter showing so-called rosette-like pattern. Rosette-like structures are characterized by 4 small white dots within hair follicle opening (*arrows*).

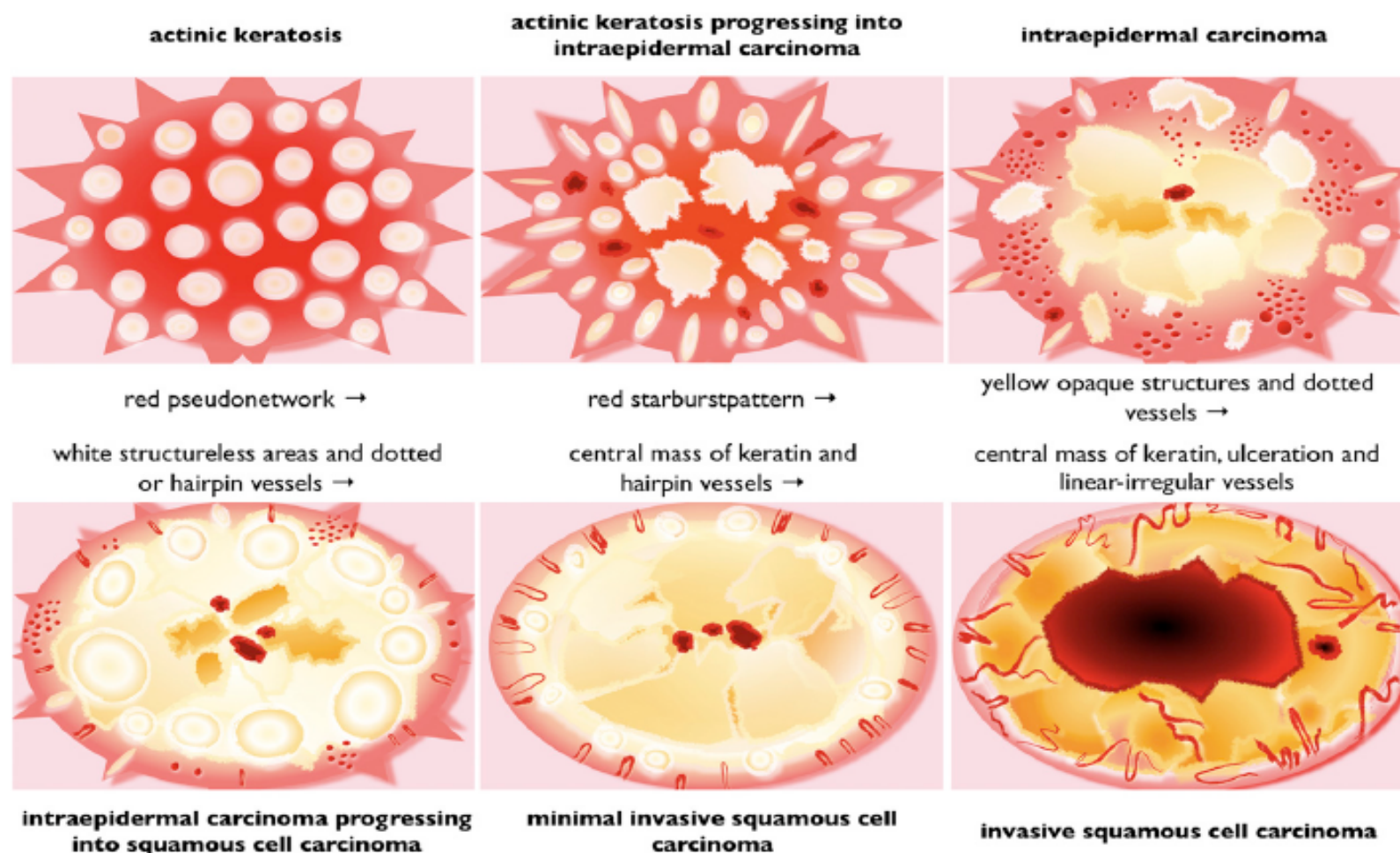


Fig 7. Dermatoscopic progression model of actinic keratosis (AK) progressing into intraepidermal carcinoma (IEC) and invasive squamous cell carcinoma (SCC). Initially, AK shows red pseudonetwork ("strawberry pattern"); first step of progressing toward IEC is characterized by progressive development of red starburst pattern and yellow-white opaque scales that initially are discretely arranged; with further progression to IEC increasing neovascularization can be seen (ie, development of clustered dotted/glomerular vessels) and scales become thicker and coalesce to be located predominantly in central position. Further steps toward invasive SCC are characterized by progressive development of elongated vessels, keratinization, and ulceration.

Pigmente AK'larda dermoskopi ve reflektans konfokal mikroskopi

- Dermoskopi: gri noktalar, globüller, granülerite
- RKM: epidermal değişiklikler (atipik keratinositler, kabuklanma, parakeratoz), epidermal kalınlıkta artma, küçük dermal papillalar ve interpapiller aralıkta artma, intraepidermal dendritik hücreler (LC)
- Yuvalanma, ağsı patern veya bileşke bölgesinde atipik hücreler gibi melanositik lezyon özellikleri saptanmamış

Reflektans konfokal mikroskopi

- Evre 1 AK: stratum spinozum düzeyinde korunmuş tipik balpeteği paterni ile karışık fokal alanlar halinde atipik balpeteği görünümü
- Evre 2 AK: stratum spinozum ve stratum granülozumda diffüz atipik keratinositler
- Evre 3 AK: balpeteği paterninde belirgin atipi, epidermal katlarda hasar, pleomorfik keratinositler
- Kalın hiperkeratotik AK lezyonlarında alttaki hücresel yapının görüntülenmesi zor olduğu için güvenilir değil

Organ tx hastaları

- Lokal tedaviler → kriyoterapi, elektrokoterizasyon, küretaj, CO2 lazer
- Alan tedavileri → 5-FU, imikimod
- İmikimodla immün aktivasyon sonucu organ rejeksiyonu konusunda yeterli veri yok, güvenle kullanılabilir
- İmikimod geniş alanda kullanıldığında renal fonksiyonlarda bozulma saptanmamış

AK'da kemoterapi ile indüklenen inflamasyon

- Subklinik AK'larda sistemik kemoterapi başladıktan sonra haftalar içinde eritem ve kaşıntı ortaya çıkabilir
- Reaksiyon güneş gören alanlarda sınırlıdır
- Histolojik olarak parakeratoz, epidermal nekroz ve keratinositlerde nükleer polimorfizm saptanır
- Aşırı epidermal nekroz durumunda subepidermal vezikülasyon görülebilir
- Tedavide topikal kortikosteroidler kullanılır
- Kemoterapinin kesilmesi gerekmez

Ne zaman biyopsi

- SHK şüphesi varsa mutlaka alınmalı
- Çapı >1 cm
- Hızlı büyüyen
- İndurasyon gösteren
- Ülser
- Hassas
- Kanayan
- Uygun ve yeterli tedaviye yanıt vermeyen veya kısa sürede (<3 ay) rekürens gösteren hiperkeratotik-hipertrofik lezyonlar

Korunma

- Güneşten korunma
- Farelerde SPF15 GK ile p53 mutasyonları
%90 ↓
- Düşük yağ içeren diyetle AK ve NMDK ↓
- Topikal tretinoin
- Sistemik retinoik asit

Korunma

- Retinoidlerin melanom dışı deri kanserlerine karşı koruyucu rolü biliniyor
- Retinoid tedavisi sonrası AK sayısında da azalma bildiren çalışmalar var
- Ancak topikal ve/veya oral retinoidlerin AK korunmasındaki etkilerinin daha kapsamlı çalışmalarla kanıtlanması gerekiyor

Retinoidler

- 9 ay süreli, 90 hastalık randomize bir çalışmada %0.1 ve 0.3 adapalen jel günde 2 kere 4 hafta süreyle alan tedavisi şeklinde kullanıldığında plaseboya oranla etkili
- 1131 hastanın alındığı randomize bir çalışmada ise %0.1 tretinoin krem etkisiz bulunmuş
- Topikal retinoidlerin etkinliğinin araştırılması gerekiyor
- Sistemik retinoidler renal tx hastalarında korunma amaçlı kullanılıyor
- 12 aylık düşük doz asitretin (günde 20 mg) tedavisinin melanom dışı deri kanserlerinden korunmada güvenli, iyi tolere edilen ve kısmen etkili bir kemoprofilaksi olduğu bildirilmiş

Korunma

- >50 y, >6 ay oral asetil salisilik asit kullanan
- 74 hasta, 216 kontrol
- Yüz yerleşimli ve eritematöz tip AK insidansında >6 ay ASA kullanımı ile belirgin azalma saptanmış

