

Keratoakantoma Olgularında Psödomalign - Psödobenign İkilemi

Prof. Dr. Aydın İŞÇİMEN*, Uz. Dr. Zekayi KUTLUBAY*

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Keratoakantoma Olgularında Psödomalign - Psödobenign İkilemi

Keratoakantomalar açık renkte derisi olan, yaşlı bireylerde güneşe maruz kalan alanlarda gelişen, çoğunlukla hızlı büyüyen, soliter kütanöz tümörlerden oluşan lezyonlardır. Keratoakantomalardaki majör sorun, onları iyi diferansiyasyonlu skuamöz hücreli karsinomdan klinik ve histolojik olarak ayırt etmedir. Keratoakantomayı skuamöz hücreli karsinomdan mümkün olduğu kadar kesin ve hızlı ayırt etmek gereklidir. Fakat bir takım vakalarda iki hastalığı histolojik olarak ayırmada bpatologlar zorluklarla karşılaşabilirler. Son zamanlarda dermatolojik arenada keratoakantomayı benign bir hastalık olarak görmekten ziyade skuamöz hücreli karsinomun bir çeşidi ya da malign olarak kabul etmeye doğru artan bir eğilim vardır. Keratoakantomadan skuamöz hücreli karsinom gelişme fenomeni keratoakantomanın tedavisinde önemli sonuçlar doğurmuştur. Bizim düşüncemiz; keratoakantoma olduğundan şüphelenilen tüm lezyonların cerrahi eksizyon ile çıkarılmaları, spontan involüsyon gelişeceği umuduyla gözleme bırakılmaması yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Keratoakantoma, skuamöz hücreli karsinom

ABSTRACT

The Longstanding Dilemma in Revealing Cases of Keratoacanthoma: Pseudomalign - Pseudobenign

Keratoacanthomas are distinct skin lesions that occur most often as fast-growing, solitary, cutaneous tumors in sun-exposed areas in elderly, fair-skinned patients. A major problem in dealing with keratoacanthomas is the difficulty of clinically and histologically differentiating them from well-differentiated squamous cell carcinoma. It is essential to differentiate keratoacanthoma and squamous cell carcinoma as soon and accurately as possible. But the difficulty can be encountered by some pathologists in making a histological distinction between the two entities, in some cases. There is an increasing trend in the dermatologic arena to regard keratoacanthoma as a variant of squamous cell carcinoma or within the malignant spectrum, rather than as a benign entity. The phenomenon of squamous cell carcinoma arising in a keratoacanthoma has important consequences for the management of keratoacanthoma. We believe that all lesions suspected of being keratoacanthomas should be treated by surgical excision and not left to spontaneous involution.

Key Words: Keratoacanthoma, squamous cell carcinoma.

Keratoakantom derinin sık görülen epitelyal bir tümörü olup sıra dışı bir antitedir. Çok hızlı seyretmesi, histopatolojik olarak iyi diferansiyasyonlu skuamöz hücreli karsinom ile benzerlik göstermesi ve kendi kendine regrese olma eğiliminde oluşu gibi özellikleriyle bilinir. Güneş teması bu lezyonların ortaya çıkışında büyük rol oynar ve bu nedenle de çoğunlukla yüz ve elde lokalizedir ve hastalar çoğunlukla orta yaşlı ve açık tenli kişilerdir.

Keratoakantomlar bazı yazarlarca kendi kendine regrese olma özelliği nedeniyle derinin benign tümörleri içerisinde değerlendirilip "psödomalign" olarak kategorize edilirken, bazılarınca da nadir olmakla beraber iyi bilinen uzak metastaz yapma potansiyelleri ve önemli dokularda harabiyet yapabilmeleri dikkate alınarak malign bir tümör olarak değerlendirilmekte ve iyi diferansiyasyonlu skuamöz hücreli karsinomların bir varyantı olarak kabul edilmektedir (psödobenign). Ancak uygun kriterler olmaması nedeniyle bu ayırım bugüne kadar kesin olarak yapılabilmemiş değildir (1-6).

Tarihçe

Keratoakantom ilk olarak 1889 yılında *Hutchinson* tarafından "yüzün kratersi ülserasyonu" isimlendirilmesi ile literatüre dahil olmuş 1930 yılında *Dupont* tarafından detaylı olarak tarif edilmiş ve 1940'ların sonlarında da *Freudenthal* tarafından keratoakantoma olarak isimlendirilmiştir (5,6). Tablonun klinikopatolojik kimliğinin bulanık oluşu nedeniyle bugüne kadar molluskum sebaseum, molluskum psödokarsinomatozum, kutane sebace neoplazm, kendiliğinden iyileşen (self healing) skuamöz epitelyom, intrakutan kornifiye epitelyom, idyopatik kutane psödoepitelyomatöz hiperplazi ve verrugoma gibi çok çeşitli sinonim ya da yakıştırmalar kullanılmıştır (3). *Ferguson-Smith* 1934 yılında ilk multipl keratoakantom olgusunu, *Grzybowski* 1950 yılında nadir bir tip olan generalize eruptif formu tanımlamıştır. *Miedzinsky ve Kozakiewicz* 1962 yılında yayılan, masif bir form olan "keratoakantoma centrifugum"u ortaya koymuşlardır. *Dabska ve Madejczykowa* ise detaylı histopatolojik incelemeler sonucunda biyopsi örneklerinin tümörün periferik ve merkezi kısımlarını birlikte kapsayacak şekilde alınması gerektiğini ortaya koymuşlardır (6). *Kwitken*'in 1975 yılında



Help your patient turn back time

www.alesta-md.com

Yüksek çapraz bağlı hyaluronik asit ve özgün "core-in-shell" yapısı ile yeni teknoloji dolgu uygulaması



“keratokarsinoma” isimlendirmesini kullanmasından itibaren de bugüne kadar uzayan kimlik tartışması başlamıştır (3,6).

Epidemiyoloji

Keratoakantom olguları çoğunlukla tek olarak görülürse de multipl lezyonlar da nadir değildir (5). Kesin sıklık bilinmemektedir. Ancak keratoakantom olguları genellikle skuamöz hücreli karsinom olarak düşünülerek tedavi edildiklerinden gerçek insidansın belirlenmesi nispeten zordur (6). Açık tenli kişilerde daha sık, esmerlerde ve Japonlarda daha seyrek. Skuamöz hücreli karsinom ile keratoakantom sıklığının birbirlerine kıyasla nasıl olduğu da kesin olarak bilinmemekle beraber bir çok çalışma skuamöz hücreli karsinom sıklığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kadın erkek oranı genelde eşit gibi görünmekle beraber hafif de olsa bir erkek üstünlüğü söz konusudur. Keratoakantomlar orta yaşlı kişilerde görülür, gençlerde nadirdir. En sık görüldükleri yaşlar 55-65 yaşlar arasındadır ve yaş ilerledikçe de insidansın arttığı düşünülmektedir. Familial bir tipi de bulunan keratoakantomların bu tipinde lezyonlar ergenlik ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır (1-3,5). Neonatal bir olgu da bildirilmiştir (7).

Ferguson-Smith tipi erüptif keratoakantomlar (erkeklerde üç kez daha sık (6)) veya *Grzybowski*'nin generalize erüptif keratoakantomları ise oldukça nadir görülen tablolardır (8,9).

Etyoloji ve Patogenez

Keratoakantom olgularının patogenezinde birçok faktörün rolü olabilir ki bunların bazıları oldukça net ve kayda değer niteliktedir (foliküler köken, UV ile ilişki, katran vb kimyasallarla ilişki, travma, immünsupresyon ve genetik yatkınlık gibi) (6). Olasılıkla farklı hastalarda farklı etyolojik faktörler rol oynamakta ve söz konusu bu faktörler sinerjik olarak etki göstermektedirler. Hemen hemen tüm keratoakantomlar kıl foliküllerinden köken alırlar. Bazı olgularda keratoakantomlar tırnak yatağı veya oral mukoza gibi kıl foliküllerinin bulunmadığı alanlarda da görülebilir. Bu durumlarda epitelyal germ hücrelerinin foliküler bir yapıya doğru diferansiyasyon gösterdikleri düşünülebilir (5).

Etyolojide ultraviyole ışınlarının etkisi oldukça iyi bilinmektedir. Zira keratoakantomlar en sık güneş gören alanlarda ortaya çıkar, güneşli coğrafyada sıklığı daha yüksektir, kseroderma pigmentosumlu hastalarda ve PUVA tedavisi görenlerde de bu tümörlere rastlanabilmektedir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen deneylerde de UV'nin etyolojik rolü gösterilmiştir. PUVA tedavisi multipl keratoakantom olgularında lezyon artışını hızlandırır ancak PUVA tedavisine bağlı olarak keratoakantom gelişim riski aktinik keratoz, bazal veya skuamöz hücreli karsinom gelişim riski kadar yüksek değildir (10,11).

Keratoakantomların çeşitli kimyasal karsinojenlerle olan ilişkisi de gerek hayvan deneylerinde gerekse de insanlar üzerindeki araştırmalarda ortaya konmuştur. Keratoakantomlar endüstri-

yel bölgelerde ve katran, zift veya mineral yağlarla temas edenlerde daha sık görülmektedir (12,13).

Keratoakantomların yara izleri üzerinde de geliştikleri bildirilmiştir. Deri greftlerinde, aşı yerlerinde keratoakantom gelişimi bildirilmiş olup özellikle de dövmele üzerinde keratoakantom gelişimine dair çok sayıda bildiri mevcuttur (8,14,15,16).

HPV'ların etyolojideki rolü halen tartışmalı olmakla beraber PCR ile gerçekleştirilen geniş serili araştırmalarda HPV DNA'sına rastlanmadığı bildirilmiş olup genel olarak da HPV etyolojik faktör olarak vurgulanmamaktadır (1). Ancak yakın zamanlarda yüksek duyarlılığa sahip bir PCR tekniği ile keratoakantomlarda HPV enfeksiyonuna ait kanıtlar bulunmuştur (5). Bir başka çalışmada ise PCR tekniği ile 20 hastanın hiç birinde HPV DNA'sına rastlanmadığı bildirilmiştir (17). HIV enfeksiyonu bulunan bir kişide ortaya çıkan ve keratoakantom olduğu saptanan lezyonlarda ise HPV-25,19 ve 48 ile bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (18).

Keratoakantom gelişimi genel olarak immünsupresyonlu kişilerde sık görülmektedir. Bu tür hastalarda keratoakantom lezyonlarında HPV varlığı da gösterilebildiğinden immünsupresyonun olası etken nedenlere karşı immün yanıtı düşürdüğü ileri sürülmekte UV'nin olumsuz etkisinin de bu olgularda daha fazla olduğu belirtilmektedir (19). Ayrıca keratoakantom gelişiminin psoriasis, lupus eritematosus, liken planus, herpes zoster, atopik dermatit, akne konglobata ve pemfigus foliaceus gibi hastalıklarda da nispeten daha sık görüldüğü bildirilmektedir (8).

Familial keratoakantomlarda doğal olarak genetik faktörler en önemli rolü oynamaktadırlar. Multipl keratoakantomlarla seyreden çeşitli sendromlarda açıkça belirlenmiş olan genetik faktörler söz konusudur. Ancak bu faktörlerin sporadik soliter tümörlerde ne oranda rolü olduğu henüz saptanmış değildir (5). Soliter keratoakantom dışındaki diğer tiplerde ise genetik predispozisyon olasılıkla travma ve UV gibi diğer etyolojik faktörlerle birlikte tümörün gelişimine yol açmaktadır. *Muir-Torre* sendromlu hastalarda keratoakantomlar sıkça gözlenmekte ve bu nedenle de bu sendromdaki genetik bozukluk ya da bozuklukların keratoakantom gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir (5,20). En azından bazı soliter keratoakantom olgularında *Muir-Torre* sendromu için tipik olan bazı DNA *mismatch repair* gen mutasyonları tanımlanmıştır (5). Ancak şu an için elde edilen veriler *Muir-Torre* sendromu dışında mikrosatelit dengesizliği ve heterozigosite kaybının keratoakantom gelişiminde önemli bir rolü olmadığını göstermektedir (6).

Gen değişikliklerinin diğer kanserlerde olduğu gibi keratoakantom gelişiminde de rolü olması olasıdır. Keratoakantom olgularında siklin-bağımlı kinaz inhibitörü p27 ekspresyonu önemli bir faktör olabilir. Siklin-bağımlı kinaz inhibitörü p27'nin gelişmekte olan keratoakantomlarda ekspresyonu bulunmazken regrese olan olgularda bulunması bu durumun da hadise

de bir rolü olduğunu düşündürmektedir (21).

Spontan regresyon eğilimi, keratoakantomları muamma tümörler haline getirmiştir. Bu sebeple de keratoakantomların patogenez ve doğal seyri uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Keratoakantomunun patogenez ve spontan regresyonunun nasıl gerçekleştiği konusunda çok az şey bilinmektedir. Onkoprotein p53 ekspresyonu ve p53 gen mutasyonunun bazı keratoakantomların gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (22). Keratoakantomların keratin analizleri hem foliküler diferansiyasyonu hem de SHK benzeri değişiklikleri ortaya koymaktadır. Bu durum keratoakantomların spontan regresyonunun immünolojik olarak gerçekleştiği sorusunu akla getirmektedir. Keratoakantom regresyonunun gerek CD3+ gereksede CD4+ hücrelerden oluşan yoğun bir lenfositik infiltrasyonla gerçekleşen sitotoksik immün bir reaksiyon sonucu gerçekleşmesi ihtimal dahilindedir. Alternatif bir teori ise hadisenin immün sitotoksik bir reaksiyon sonucu gelişmediği ancak immün sistem tarafından doğrudan uyarılan hızlı bir (terminal) sonlandırma dönüşümünün sonucu olduğu yolundadır (6).

Ferguson Smith tipindeki multipl keratoakantomlar familial karakterdedirler ve otozomal dominant geçiş gösterirler. Bu sendromdan sorumlu olan gen 9q kromozomuna lokalizedir (4).

Klinik Belirtiler

Keratoakantomların bir çok tipi tarif edilmiş olmakla beraber en sık görülen klinik biçim hızla büyüyen tek bir tümöral lezyon şeklindeki klasik soliter tiptir. (Tablo-1) Soliter tipik keratoakantomlar son derece özgün bir klinik görünüm ve seyir özelliğine sahiptirler. Lezyon gelişiminde proliferatif evre, tam gelişmiş evre ve regresyon evresi olmak üzere üç klinik evre tanımlanmıştır (1-3,5,6).

Proliferatif evrede lezyon büyük çoğunlukla yüzde olmak üzere (alt dudak, yanak, burun, göz kapağı) boyun ve eller olmak üzere güneş gören alanlarda yerleşik küçük kırmızımsı, sert, infiltrate ve düzgün yüzeyle bir makulopapül olarak başlar. Lezyonu çevreleyen deride genellikle güneş hasarına ait belirtiler vardır. Ancak bazı olgularda lezyonlar saçlı deri, ağız mukozası, subungual alan, genital mukoza ve hatta konjunktiva gibi atipik lokalizasyonlar gösterebilirler.

Hastalar çoğu olguda küçük papüler lezyonun şaşırı bir hızla büyüdüğünü ifade ederler ki bu büyüme hızı soliter keratoakantomların önemli bir özelliğidir. Birkaç hafta içinde 2-3 mm çapındaki papüler lezyon 1-3 cm çapında bir tümöral kitleye dönüşebilir (Resim 1,2,3). Ancak lezyonun tam olarak olgunlaşması bazen aylarca da sürebilir (1,5,6,8). Diagnostik açıdan düşünüldüğünde uygun klinik görünümdeki bir lezyonun hızla büyümesi keratoakantom olasılığını kuvvetle düşündürmeli ancak yavaş gelişme bu olasılıktan uzaklaştırmamalıdır.



Resim 1. Yanakta gelişen keratoakantom olgusu



Resim 2. Burunda yerleşen tümöral lezyon

Tam olarak olgunlaşmış lezyon ise yine sert ve infiltrate, eritemli veya deri renginde çökük olan merkezi kısmında keratotik bir tıkaç bulunan sert, kubbemsi bir nodül şeklindedir. Lezyon büyümeye devam edecek olursa daha geniş krater tarzı bir görünüm alır. Bazı olgularda bu krater ağzından koyu kıvamlı bir materyal çıkışı görülür ki bu yağlı materyal nedeniyle molluskum sebaseum isimlendirmesi ortaya atılmıştır. Lezyon rengi genellikle soluk kırmızı veya morumsu kırmızı olup tümörün yan kısımlarında çok sayıda telanjiektazilere rastlanabilir (5). Tam olarak olgunlaşmış bir lezyon kubbemsi, tomurcuk şeklinde veya duta benzer bir görünüme sahip olabilirler. Tomucuk/gonca şeklindeki lezyonlar olasılıkla üst foliküler, diğer iki tip ise alt foliküler orjinlidirler (6). Bir süre stabil kalan lezyon aylar sonra yavaş yavaş küçülmeye başlar. Son evre % 50 olguda gözlenen bu spontan regresyon evresidir (3). Regresyon aşamasında keratotik nodül kısmen nekroze olur ve zaman içerisinde keratotik tıkaçın kaybolmasıyla yassılaşıp en sonunda hipopigmente atrofik bir sikatrile iyileşir. Bazen bu skar dokusu üzerinde belirgin oyuklar veya sinüsler görülebilir. Başlangıçtan regresyona kadar geçen toplam süre 4-6 ay olabileceği gibi daha uzun da sürebilir (1,3,5,6,8).

Olguların çoğunda benign bir seyir gösteren keratoakantomlar %20 olguda atipik ve agresif bir seyir göstererek perinöral, perivasküler ve intravasküler invazyon yapabilirler. Hatta re-

nyonal lenf düğümlerine metastaz görülebilir. Bu gibi durumlar daha ziyade yüzün orta kısmı gibi yüksek risk bölgelerinde özellikle de immunsuprese veya çok yaşlı kişilerde görülür (8). Regresyon göstermeyerek agresif seyredecek ve hatta metastazlara yol açabilecek nadir olguların önceden kesin olarak saptanabilmesi mümkün değildir (1-3,5,6,8).

Keratoakantomların skuamöz hücreli karsinomaya dönüşümü bildirilmiş olup burada kemoterapinin mutajenik etkisinden söz edilmektedir. Skuamöz hücreli karsinomaya dönüşüm her aşamada gerçekleşebilir ve bu nedenle de bazı yazarlarca keratoakantom olguları kutanöz skuamöz hücreli karsinomaların varyantı olarak kabul edilmektedir (3).

Keratoakantomların genellikle konağa bağlı faktörlerle ortaya çıkan birçok klinik varyantı mevcuttur. Ancak bunları bir araya toplayabilecek tek bir özellik söz konusu değildir; bazıları klinik olarak keratoakantom'ya benzerken diğerleri ancak histolojik olarak bu grup içerisinde değerlendirilebilirler (5). Nadiren de olsa bazen aynı hastada değişik tiplerde keratoakantomlar bir arada bulunabilir (1).

Soliter keratoakantomların nadir görülen 4 tipi bulunur. Bunlardan biri *subungual keratoakantom* olup persistan karakterde oluşu ve sıklıkla da alttaki kemik dokusunda bir harabiyet oluşturmasıyla diğer keratoakantomlardan farklılık gösterir. Tümör tırnak plağının distal kısmından başlar ve çok hızlı bir seyir göstererek önce tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasına sebep olur ve son aşamada da tüm parmağın tahribine yol açar (1,3,23).

Soliter *mukozal keratoakantomlar* ağız mukozası, konjunktiva, burun mukozası ve genital mukozada tanımlanmıştır. Mukozalarda, özellikle de oral mukozada yerleşik keratoakantomlar klinik olarak daha yavaş seyirli krater tarzı lezyonlar olup aylarca hatta yıllarca devam edebilirler. Oral ve genital mukozada tutulumu esasen Grzybowski tipi olarak adlandırılan multipl keratoakantom olgularında oldukça siktir (1,3).

Dev keratoakantomlar bir başka nadir görülen varyant olup bunlar çap olarak 30mm'nin üzerindedirler hatta bazen 5-9 cm çaplarına ulaşabilirler (onbeş cm çapında lezyonlar bildirilmiştir). Dev keratoakantomlar genellikle immün yetmezliği olanlarda görülürler ve daha ziyade burun üzerinde ve el sırtında yerleşme eğilimindedirler. Bazı olgularda derinlemesine ilerleyerek alttaki dokularda tahribata yol açabilirler (1,3,6,8).

Keratoakantoma sentrifugum marginatum genellikle yüz, gövde veya ekstremitelerde belirli bir alanda toplanmış multipl lezyonların oluşturduğu bir başka formdur. Lezyonlar anuler, polisiklik veya sirküler bir yerleşim paterni gösterebilirler. Bazen 20cm çapına ulaşabilen bu lezyonlar bir çok olguda spontan olarak regrese olma eğiliminde değildirler. Regresyonu da soliter keratoakantomlara göre çok daha geç olabilir. Periferik olarak genişleyen lezyonun merkezi atrofik çeperi ise deriden



Resim 3. Burunda destrüksiyon yapan keratoakantom olgusu

kabarık bir görünüm arz eder (1,3,24).

Multipl keratoakantom olgularının da çeşitli klinik formları mevcuttur. *Ferguson-Smith* tipi multipl keratoakantomların en sık görülen formu olup otozomal dominant geçişli bir hadisedir ve lezyonlar ergenlik döneminde ortaya çıkmaya başlarlar. Ancak çocukluk çağında lezyon gelişimi de görülebilmektedir. Her iki cinste de görülebilmekle beraber bildirilen olguların %70'i erkek hastalardır. Heriki cinste de hemen hemen aynı şiddette seyreder (1,3). Güneş gören veya görmeyen alanlarda nispeten küçük çaplı yüzlerce lezyon ortaya çıkar ve derin destrüktif sikatrislerle iyileşirler. Spontan olarak regrese olma eğilimindedirler ancak yıllar sonra rekürrensler görülebilir (3). Lezyonların histopatolojileri de soliter keratoakantomlarla aynıdır. Bu olguların en azından bir kısmının inkomple Muir-Torre sendromu olduğu yolunda görüşler vardır (1).

Grzybowski'nin jeneralize eruptif keratoakantomları bir başka nadir görülen varyanttır. Bu tablo özellikle güneş gören alanlar olmak üzere tüm vücutta yaygın küçük milyer foliküler keratotik papüllerle karakterizedir. Lezyon sayısı yüzlerce hatta binlerce olabilir. Yüz tutulumu genellikle şiddetli seyreder ve birbirleriyle birleşen göz çevresindeki lezyonlar ektropiyona sebep olabilir. Oral ve genital mukozalar da tutulabilirler. Ancak avuç içi ve ayak tabanında çoğunlukla lezyon görülmez. Lezyonlar genellikle orta veya ileri yaşlarda ortaya çıkmaya başlar ve familial bir özellik saptanmamıştır (1,25-27).

Witten-Zak tipi multipl familyal keratoakantom olguları hem Grzybowski hem de Ferguson-Smith tiplerine ait özellikleri taşır. Gerek geniş çaplı gerekse de milier lezyonlar ülseratif ve destrüktif tümörlerle birlikte olarak görülürler. Daha büyük çapta (5cm çapına kadar) lezyonlar da bildirilmiştir (3,28).

Multipl persistan keratoakantomlar tek başlarına veya otozomal dominant bir genodermatoz olan ve çok sayıda sebace neoplazilerle birlikte multipl visseral maligniteler (sıklıkla kolon kanseri) ile kendini gösteren Muir-Torre sendromuyla birlikte görülebilir (1,3). Multipl reaktif keratoakantomlar da immünsupresyon veya UV etkisi ya da travma sonucu ortaya çıkabilen nadir tablolardır (29).

Histopatoloji :

Keratoakantom olgularında teşhisteki en önemli unsur histopatolojidir. Keratoakantomların histopatolojik tanısı esas olarak mikroskopide tümörün genel görüntüsüne dayanılarak konur. Bu nedenle de shave eksizyon, küretaj veya punch biyopsi ile alınacak örnekler yetersiz kalmakta ve lezyonun keratoakantom ile skuamöz hücreli karsinom ayırıcı tanısı mümkün olamamaktadır. Yağ dokusunu da kapsayan yeterli ve uygun bir biyopsi örneği alınması histolojik incelemenin sağlıklı olabilmesi için zorunludur. Bunun için en iyi seçenek total eksizyon olmakla beraber tümörün merkezini ve kenarlarını da içerecek parsiyel bir eksizyon gerçekleştirilebilir. Punch biyopsi, özellikle de tümör zemininden alınacak bir punch biyopsi önerilmez (1,3,6,8).

Keratoakantomların histopatolojisi tümörün hangi gelişim evresinde olduğuna bağlı olarak değişkenlik gösterecektir. Erken proliferatif lezyonlarda epitelium belirgin derecede hiperplazik olup hiperkeratoz ve akantoz gösteren epidermisin keratin tıkaçı içeren keskin sınırlı bir invaginasyonu şeklinde bir görünüm arz eder. Ancak merkezi keratin tıkaçı başlangıçta tam olarak belirginleşmemiştir. Lezyon genel görüntüsü itibarıyla tamamen asimimetrikdir. Dermise uzanan atipik görünümü epidermal hücrelerin oluşturduğu şerit veya lobüller söz konusudur. Bu alanın çevresinde genellikle mikst karakterde bir inflamatuvar infiltrat bulunur (1,30). Tipik keratoakantom olgularında her ne kadar hücrelerin çoğunluğu atipi göstermese de özellikle lezyonun zemininde bolca atipik hücre ve mitozlara rastlanabilir. Epitelial hücre kümeleri (nests) ana tümör kitlesinden ayrılmış olarak görülebilirler ve retiküler dermisin yüzeyel tabakalarında gözlenebilirler (1).

Tümör olgunlaşma aşamasına geçtiğinde daha az belirgin bir atipi görülür. Tam olgunlaşmış bir lezyon normal epidermis ile desteklenmiş krater tarzı bir görünüm arz eder. Kratersi oluşum içerisinde bol miktarda hyalinize keratin bulunur ve camsı bir görünüm verir. Krater zemininde krater içine doğru uzanan atipik skuamöz proliferasyonlar görülür. Merkez kısmın heriki tarafındaki epidermis keratotik alanın üzerine doğru bir tür "destek/payanda" (buttressing) oluşturur tarzda uzanır ve klasik krater görünümünü oluşturur. Keratinosit küme ya da lineer dizinleri (strands) ana tümör kitlesinden kopuk olarak görülebilirler ancak genellikle ter bezlerinin altına kadar inmezler(1,31). Regresyon/involusyon aşamasında granülasyon dokusu ve fibrosis ile beraber multinükleer histiyositlerin oluşturduğu yoğun bir likenoid infiltrat söz konusu olup bu giderek atrofik skar dokusuna dönüşüm gösterir (31).

Sitomorfolojik olarak eozinofilik sitoplazmalı büyük keratinositler, atipik hücreler ve anormal mitotik aktivite sıklıkla gözlenir. Limfositler, plazma hücreleri, nötrofiller, histiyositler ve eozinofillerden oluşan bir inflamatuvar infiltrat oldukça sık olarak görülür ve bazen ciddi biçimde dikkat çekici olabilir. Nörotropizm ve hatta vasküler invazyon diğer yönlerden tamamen tipik özellikler taşıyan keratoakantom olgularında görülebilirse

de histopatolojik olarak endişe verici denebilecek bu durum klinik olarak prognoza yansımaz (1).

Keratoakantomların morfolojik ve gelişimsel özellikleri bir çok olguda tanı koydurucu olabilecek kadar karakteristiktir. Keratoakantomların tanısı hücrelerin sitolojik özelliklerinden ziyade yapı ve dizilişlerine dayanır. Her ne kadar keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinoma olgularında sitolojik özellikler birçok olguda büyük benzerlikler gösterirlerse de tümörün yapısal özellikleri çoğunlukla ayırımı sağlar (6,31,32,33). Genellikle keratoakantom olguları histopatolojik olarak normal görünümü, iyi diferansiye skuamöz hücreli epitelin derin dokuya doğru gelişmesi şeklinde görülür. Ancak iyi bir biyopsi örneğinde bile yeterli sensitivite veya spesifite arz eden histolojik özelliklerin bulunmayış sebebiyle keratoakantom olgularının skuamöz hücreli karsinoma olgularından ayırt edilebilmeleri bazen histolojik olarak da mümkün olmamaktadır (3,8,30). Gerçekleştirilen geniş serili iki ayrı çalışma histopatolojik kriterlerin tek başına keratoakantom ile skuamöz hücreli karsinom arasında kesin bir ayırımı gidilmesine bir çok olguda (yaklaşık %20) olanak vermediğini ortaya koymuştur (3,6,31).

Keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinoma olgularını histopatolojik olarak ayırt edebilecek klasikleşmiş bazı kriterler olmakla beraber bunlar ne yazık ki yeterince duyarlı ve spesifik değildirler. Bu kriterler arasında keratin tıkaçını çevreleyen normal görünüşlü yüzey epitel hücrelerinin varlığı ve tümör ile doku arasındaki keskin sınır keratoakantom tanısı lehinedir. Buna karşın ülserasyon, çok sayıda mitoz ve belirgin pleomorfizm/ananaplazi ise skuamöz hücreli karsinoma lehinedir (31). Ayrıca intraepitelial elastik fibriller, ter bezlerinin altına doğru ilerleme, keratin tıkaçıyla dolu krater varlığı, intraepitelial abse oluşumu, lateral tümör gelişiminin egemen oluşu, salgı bezi benzeri görünüm ve stromal desmoplazi ve diskeratoz gibi özellikler de ayırt edici bulunmamışlardır (3,6,31).

Çeşitli çalışmalarda keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinoma olgularının histolojik olarak kesin ayırımı yönelik alternatif yöntemler olarak çeşitli boyama yöntemleri ve testlerin önemi eskiden beri araştırma konusu olmuştur (32-36). Keratoakantomlar ile skuamöz hücreli karsinomların ayırıcı tanısı için araştırılan çeşitli biyomarkerlar arasında sayılabilecek vasküler hücre adhezyon molekülü (CD106) ve intersellüler adhezyon molekülü (CD54) gibi adhezyon molekülleri, anjiotensin tipl reseptörü, p53 onkoprotein ekspresyonu, hücre proliferasyon nükleer antijeni, telomeraz ve siklooksijenaz-2 (COX-2), Ki-67, transforming growth factor- α (TGF- α), p16 tümör supresör protein, onkostatın M gibi birçok metod istenilen spesifiteyi sağlamamıştır. Skuamöz hücreli karsinoma ve keratoakantom biyopsi örneklerinde apoptozisin başlangıç belirteci olan sitolitik reseptör P2X7 belki de ayırıcı tanıda kullanılabilecek yegane marker gibi görünmekteyse de çok daha fazla sayıda olguda denenmesi gerekmektedir (4,6,8,22,37-44).

Keratoakantom ile bazal hücreli karsinom olgularının ayırt edilmesini sağlayan tümöre özgü floresanlı bir lektin boyaması da

gerçekten pratik öneme sahip bir teknik olarak kanıtlanmamıştır (6). Kromozomal aberasyon ve mikrosatellit instabilite testleri keratoakantom Muir-Torre sendromu ile birlikte görüldüğünde güvenilir bir teknik olsa da benign keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinoma olgularının ayırıcı tanısında yararlı olduğu gösterilememiştir (8). Clausen ve arkadaşları 132 keratoakantom ve 37 skuamöz hücreli karsinoma olgusunda komparatif genomik hibridizasyon tekniği ile belirgin kromozomal aberasyonları araştırmışlar ve skuamöz hücreli karsinoma olgularında kromozomal instabilitenin daha yüksek olduğunu düşündüren sonuçlar elde etmişler ancak bu sonuçlar da çok anlamlı bulunmamıştır (4,44).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı oldukça geniş bir spektrum göstermektedir. Bir kıl folikülü içerisinde pilosebase proliferasyonu bir arada görülebilmesi nedeniyle sebase adenom ve keratoakantom bir arada bulunabilirler. Bu tümör "sebo-akantom" olarak isimlendirilmiş olup Muir-Torre sendromunun güçlü bir kanıtı olabilir. Bunların dışında ekzofitik pilomatrisoma, ayrıca kutanemetastatik hastalıklar, verrüköz karsinom, derin mantar hastalıkları, ve kimi zaman da dev molluscum contagiosum olguları keratoakantomları taklit edebilir (6).

Seyir ve Prognoz

Her hangi bir keratoakantom olgusunun biyolojik seyrini önceden belirlemek için kesin veriler bulunmamaktadır ancak soliter keratoakantom olguların büyük çoğunluğunda benign bir tümör olarak seyretmektedirler. Bununla beraber az sayıda hastada da olsa lenf nodu veya organ metastazları da gözlemlenmiştir. Skuamöz hücreli karsinomaya doğru bir ilerleyiş gösteren ve metastaz yapan keratoakantom olguları nadir olmakla beraber keratoakantoma büyük benzerlik gösteren skuamöz hücreli karsinom olguları hiç de nadir değildir (1,3,6,8,45). Yüzün orta kısmında yerleşik keratoakantom olguları agresif seyretme eğiliminde olabilirler. Persistan ya da rekürren keratoakantomların kesin olarak total eksizyonunun gerektiği söylenebilir. Skuamöz hücreli karsinom olgularında kötü prognoza delalet eden nörotropizm veya vasküler invazyon gibi histopatolojik bulgular keratoakantom olgularında kayda değer prognostik göstergeler olarak görünmemektedirler (45). Ungual veya mukozal keratoakantomların lokal agresif seyirleri bir kenara bırakılırsa uzak metastaz gibi bir özellikleri bugüne kadar tanımlanmış değildir (1,3,5,6,8).

Ayrıca immunsuprese kişilerde keratoakantom olgularının daha agresif bir seyir gösterdikleri de bilinmektedir. Hodgkin hastalığı nedeniyle polikemoterapi gören bir hastadaki keratoakantomunun skuamöz hücreli karsinomaya dönüşüm gösterdiği bildirilmiştir. Kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan immunsupresyonun keratoakantom regresyonunu engellediği ve skuamöz hücreli karsinom'a dönüşüm zemini hazırladığı bir olasılık olarak düşünülmektedir (6). Buna karşın başka bir hipotez hadisenin malign bir transformasyon olmadığı ve bu

tümörlerin başlangıçtan itibaren skuamöz hücreli karsinoma oldukları doğrultusundadır (3,6,8).

Tedavi

Keratoakantomlar spontan olarak regrese olma eğiliminde olan tümörlerdir ve bu nedenle tipik olgularda regresyonu bekleyerek hastayı izlemek bir seçenek olarak görülebilir. Ancak yayınlanmış binlerce keratoakantom olgusu içerisinde ancak 200 kadarının spontan olarak regrese olduğu bildirilmiş ve bunların da 15 kadarı özenli bir şekilde izlenebilmiştir (8). Bu nedenle klinik tanı konduğu andan itibaren spontan regresyon beklenmeksizin tedaviye gidilmesi en doğru davranış olacaktır. Zira keratoakantom ile skuamöz hücreli karsinom arasındaki histopatolojik benzerlik ve "keratokarsinom" karmaşasının yanı sıra klinik olarak keratoakantomaya benzer skuamöz hücreli karsinom olguları da azımsanmayacak sıklıktadır. Bu tehlikenin dışında erken müdahale, spontan regresyona kıyasla minimum sikatris sağlamak ve daha iyi bir kozmetik sonuç sağlamakta ayrıca lezyonun nasıl seyredeceği önceden bilinemeyeceğinden bazı önemli organlar da (göz,kulak,burun) riske edilmemiş olacaktır (1,3,6,8).

Soliter keratoakantomlarda özellikle yüzde yerleşik olanlarda total cerrahi eksizyon en iyi seçenektir. Basit eliptik eksizyon yerine shave eksizyon kullanıldığında yağ dokusunu da içeren bir miktar doku örneği de skuamöz hücreli karsinom ile histolojik ayırımın yapılabilmesi açısından alınmalıdır. Ancak tüm çeper boyunca lezyonun derin olarak çıkarılması genelde tercih edilmelidir (1,6,46).

Agresif seyirli keratoakantomlar skuamöz hücreli karsinom gibi değerlendirilerek daha geniş çıkarılmalıdır. Ancak çok fazla büyüdüklerinde veya alttaki dokuları istila ettiklerinde daha agresif yöntemler gerekebilir. Parmak kemiklerini tutan subungual keratoakantom olgularında amputasyon gerekebilir (3,6). Özellikle yüzde hassas bölgelerde yerleşik keratoakantom olgularında mümkün olduğunca doku tasarrufu sağlamak için Mohs'un mikrografik cerrahisi tercih edilebilir (1,3,6,47). Basit bir küretaj veya eksizyon gerçekleştirildiğinde özellikle proliferasyon aşamasındaki olgularda %4-8 oranında rekürrens görülebilmektedir. Bazı yazarlara göre rekürrens skuamöz hücreli karsinoma olasılığını akla getirmelidir. Ancak genelde skuamöz hücreli karsinoma olguları rekürrens gösterdiklerinde çoğunlukla önceki tümör yerinde değil reyonel lenf bezlerinde görülmektedirler (3,6).

Özellikle başlangıç evresinde ve küçük çaplı lezyonlarda kriyoterapi ile %99 iyileşme ve %1 rekürrens oranı gibi oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir (6). Diğer tedavi seçenekleri olarak elektrosikasyon-küretaj ve lazer tedavisi (argon, YAG veya CO2) özellikle küçük çaplı keratoakantom olgularında bazen sitostatiklerle kombine olarak (5-fluorourasil) dev keratoakantomlarda başarıyla kullanılabilir (48). Ancak bu seçenekler histopatolojik inceleme için doku örneği temin edilemeyeceği için fazlaca önerilmemektedir (1,3,6). Keratoakantomlar radyo-

terapi ile (elektron beam, yüzeysel x ışınlaması) tedavi edilebilirler ve çok başarılı sonuçlar elde edilebilir. Bu tedavi yöntemi cerrahi müdahalenin zor olduğu koşullarda özellikle endikedir (49). Gerek soliter gerekse de multipl keratoakantomlar için bir başka tedavi seçeneği aminolevulinik asid ile gerçekleştirilecek fotodinamik tedavidir. Basit bir yöntem olup terapodik ve kozmetik sonuçları da oldukça iyi görünmektedir (1).

Çeşitli bileşiklerin kullanıldığı intralezyonel veya topikal tedaviler de denenmiş olup bunların arasında 5-fluorourasil özellikle geçmiş dönemlerde topikal ve intralezyonel olarak oldukça sık kullanılmıştır (3). Keratoakantom olgularının selektif olarak anormal hücreleri tahrip eden ve solasodine glikozidleri içeren %10'luk bir krem formülasyonu ile tedavisi de mümkün olabilir (3,6). İntralezyonel triamsinolon enjeksiyonları da özellikle multipl keratoakantomlarda tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır (50). Yüzde yerleşik soliter keratoakantom olgularında topikal imiquimod da kullanılmıştır. İmiquimod 4-12 hafta boyunca facial keratoakantomları bulunan 4 hastada %5 krem olarak güneş ışığı olarak uygulanmış ve 3 olguda 4-6 haftada lezyonun gerilediği saptanmıştır (51). İntralezyonel bleomisin, metotreksat ve α -2 benzer türden diğer seçeneklerdir (6,52).

Sistemik tedavide Ferguson-Smith, Gryzbowski ve keratoakantom centrifugum marginatum tiplerinde 1mg/kg/gün retinoid 2 ay süreyle kullanılmış olmakla beraber rekürrens ve sikatrizasyon oldukça sıktır (53,54). Ferguson-Smith tipi multipl eruptif keratoakantom olgularında uzun süreli etretinat tedavisi ile birlikte kriyosürüji uygulanması bir başka seçenektir (6). Metotreksat kullanımı daha ucuz ve efektif olmakla birlikte pansitopeni gibi bir yan etki riski de mevcuttur. Metotreksatın diğer ciddi yan etkileri doza bağlı olarak ortaya çıkarlar ve başlıca hepatik toksisite ve kemik iliği baskılanması şeklinde kendilerini gösterirler. Siklofosamid ve intravenöz %5-fluorourasil pek de tercih edilmeyen diğer seçeneklerdir (3,6). Muir-Torre sendromuyla birlikte görülen keratoakantom olgularında bir iç organ kanserinin varlığı araştırılmalı bulunmadığı zaman gerekli izleme önlemleri alınmalıdır (3).

Tartışma ve Sonuç

Keratoakantomlar bir kıl folikülünden köken alan ve çok hızlı bir büyüme gösteren ve mikroskopik olarak da skuamöz hücreli karsinom ile büyük ölçüde benzerlik gösteren ancak birçok olguda spontan olarak regrese olma eğilimindeki tümörlerdir. Keratoakantom sıra dışı bir klinik antitedir. Bir zamanlar oldukça malign karakterli bir tümöre benzerlik gösteren benign bir neoplazi olarak kabul edilmiş olup (pseudomalign) halen de bazı yazarlar tarafından bu şekilde kategorize edilmektedir. Ancak bugün için daha farklı bir bakış açısıyla değerlendirilmekte ve benign bir neoplaziye benzerlik gösteren bir kanser olarak da tanımlanmaktadır (pseudobenign). Birçok yazar mikroskopik olarak skuamöz hücreli karsinomlarla büyük benzerlik göstermeleri ve bazı olgularda agresif bir seyir göstermeleri nedeniyle bu tümörleri düşük dereceli skuamöz hücreli karsinomlar olarak değerlendirmekte ve organizmanın genellikle

kontrol edebildiği ancak bazen kontrol dışına çıkan tümörler olarak kabul etmektedirler (1,3,6,8). Her ne kadar keratoakantom olgularında gözlenen spontan regresyon benign bir karakter arz etmekteyse de metastaz ve lokal doku tahribi potansiyeli tam aksini düşündürmektedir. İmmunsupresyonu bulunan kişilerde de keratoakantom olgularının daha agresif bir seyir gösterdikleri bilinmektedir (6,8,19).

Büyüme hızı ve seyri yüksek malignite derecesindeki bir de novo skuamöz hücreli karsinomayı andırabilir.Keratoakantom nadiren invaziv bir skuamöz hücreli karsinomaya ilerleyen ancak genelde kısır bir malignite olarak kabul edilebilir. Sıklıkla psödomalign bir tümör olarak tanımlansa da Kwittkens'in tabiri keratokarsinoma yani psödobenign tümör isimlendirmesi belki de en uygun tanımdır. Keratokarsinoma terimi bugün için de keratoakantom olgularının bir tür malignite olarak nitelenmeleri açısından da önemlidir (3,6).

Keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinom olgularının histolojik ayırımının kesin olarak yapılabileceği yeterince duyarlı ve spesifik kriterler mevcut değildir. Epiteyal dudaklanma (lip-ping) ve stroma ile tümör dokusu arasında keskin bir sınır varlığı keratoakantom lehine değerlendirilir. Buna karşın ülserasyon ile birlikte çok sayıda mitotik figür ve belirgin pleomorfizm/anaplazi varlığı ise skuamöz hücreli karsinom düşündürür. Ancak intraepiteyal elastik fibriller, ter bezlerinin altına doğru ilerleme, keratin tıkaçıyla dolu krater varlığı, intraepiteyal abse oluşumu, lateral tümör gelişiminin egemen oluşu ve diskeratoz ise ayırt edici özellikler olarak bulunmamışlardır (3,6,31,40). Bir başka görüş histolojik keratoakantom tanısının skuamöz hücreli karsinom olasılığını veya histolojik olarak skuamöz hücreli karsinom tanısının keratoakantom olasılığını dışlamadığı doğrultusundadır. Bu açıdan bakıldığında Kwittken'in "keratokarsinoma" tanımlaması da dikkate alınarak bütün keratoakantom olgularına klasik bir skuamöz hücreli karsinom olgusu gibi müdahale edilmesi gerektiği sonucuna varılabilir. Klinik göstergeler de bu yaklaşımın doğruluğunu destekler niteliktedir (3,6).

Keratoakantomlar ile skuamöz hücreli karsinomların ayırıcı tanısı için araştırılan çeşitli biyomarkerlar ile elde edilen sonuçlar da istenilen düzeyde bir sensitivite ve spesifiteyi sağlamaktan uzak bulunmuşlardır (32-42). Keratoakantom olgularında karşılaştırmalı genomik hibridizasyon teknikleri ile gösterilebilen ciddi kromozomal aberasyonlar saptansa da bunlar da keratoakantom ile skuamöz hücreli karsinom olgularını birbirlerinden ayırt etmekte yetersiz kalmaktadırlar (4,44).

Keratoakantom olgularının invaziv bir skuamöz hücreli karsinoma olgusuna dönüşebilme ihtimali her zaman için göz önünde bulundurulmalıdır (32). Keratoakantom olgularında perinöral invazyon gözlenmesi ise skuamöz hücreli karsinoma olgularında olduğu gibi metastatik hastalık anlamını taşımaz (45). Unutulmaması gereken önemli bir ayrıntı skuamöz hücreli karsinoma doğru bir ilerleyiş gösteren ve metastaz yapan kera-

toakantom olgularının son derece nadir olmasına karşın keratoakantomaya büyük benzerlik gösteren skuamöz hücreli karsinom olguları hiç de nadir olmayışıdır (3,6,30,32,45,46).

Sonuç olarak keratoakantomların sınıflandırılırken nereye yerleştirileceği konusu halen daha tartışmalıdır. En güvenilir kriterler kullanıldığında bile keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinoma olguları arasında kesin bir ayrıma gitmek mümkün olmayabilir. Bu durumda Schwartz'ın "olası keratoakantom ancak dışlanamayan skuamöz hücreli karsinoma" ile "keratoakantom tipinde skuamöz hücreli karsinoma veya bir diğer deyimle keratokarsinoma" şeklindeki histolojik sınıflaması gündeme gelmektedir. Klasifikasyona ilişkin farklı görüşler bulunmasına karşın keratoakantomlara yaklaşımda bazı hususlar kesindir;

- Keratoakantomların tanısı en iyi histopatolojik olarak yapılabilir.

- Histopatolojik tanı için en iyisi total eksizyon ile elde edilen doku örneğidir.

- Keratoakantomlar hem klinik hem de histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinomlar ile karışabilirler.

- En güvenilir histopatolojik kriterler kullanıldığında bile kesin bir ayırım mümkün olmayabilir.

- Keratoakantomya benzer skuamöz hücreli karsinom olguları nadir değildir.

- Keratoakantom tanısı konusunda regresyonun beklenmesi yerine total eksizyon tercih edilmelidir.

Tablo-1. Keratoakantomların klinik tipleri (3,5,6)

1- Soliter

- a. Tipik klasik
- b. Agresif seyirli
- c. Mukozal (genellikle oral)
- d. Subungual
- e. Atipik
 - i. Akümüle
 - ii. Keratoakantoma sentrifugum marginatum
 - iii. Dev keratoakantomlar
 - iv. Verrüköz keratoakantom
 - v. Yassı keratoakantom

2- Multipl Eruptif

- a. Generalize eruptif keratoakantom (Grzybowski)
- b. Familial multipl keratoakantom
 - i. Ferguson-Smith tipi
 - ii. Witten-Zak tipi
- c. Reaktif multipl keratoakantomlar

3- Sendromal keratoakantomlar

- a. Muir-Torre genodermatozu
- b. Diğer deri hastalıklarıyla beraber görülen keratoakantomlar (Xeroderma pigmentosum, Jadassohn'un sebace nevus, florid kutanöz papillomatoz gibi)

Kaynaklar

- Cerroni L, Kerl H. Keratoacanthoma. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Wolf K, Goldsmith L, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. 7. Baskı, New York: Mc Graw Hill, 2008; 1049-1053.
- Caro WA. Benign and malignant growths. Dermatology'de. Ed. Orkin M, Maibach HI, Dahl MV. 1.Baskı, Prentice-Hall Int. London, 1991; 503-522.
- Karaa A, Khachemoune A. Keratoacanthoma: a tumor in search of classification. Int J Dermatol 2007; 46: 671-678.
- Clausen OP, Aass HC, Beigi M, Purdie KJ, et al. Are keratoacanthomas variants of squamous cell carcinomas? A comparison of chromosomal aberrations by comparative genomic hybridization. J Invest Dermatol. 2006; 126: 2308-2315.
- Sterry W, Stockfleth E. Maligne epitheliale Tumore. Dermatologie und Venerologie'de. Ed. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH, Landthaler M. 5. Baskı. Heidelberg: Springer, 2005; 1267-1276.
- Schwartz RA. Keratoacanthoma: a clinical-pathologic enigma. Dermatol Surg, 2004; 30: 326-333.
- Kumar V, Kumar H, Thappa DM, Ratnakar C. Multiple keratoacanthoma with neonatal onset in a girl. Pediatr Dermatol 1999; 16: 411-412.
- Schwartz RA. Keratoacanthoma. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 1-19.
- Haas N, Schadendorf D, Henz BM, Fuchs PG. Nine-year follow-up of a case of Grzybowski type multiple keratoacanthomas and failure to demonstrate human papillomavirus. Br J Dermatol 2002; 147: 793-796.
- Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA study. Eight-year follow-up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 108-116.
- Chuang TY, Heinrich LA, Schultz MD, et al. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 173-177.
- Jarvholm B, Easton D. Models for skin tumour risks in workers exposed to mineral oils. Br J Cancer 1990; 62: 1039-1041.
- Letzel S, Drexler H. Occupationally related tumors in tar refinery workers. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 712-720.
- Goldberg LH, Silapunt S, Beyrau KK, et al. Keratoacanthoma as a postoperative complication of skin cancer excision. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 753-758.
- Pattee SF, Silvis NG. Keratoacanthoma developing in sites of previous trauma: a report of two cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 35-38.
- Tamir G, Morgenstern S, Ben-Amitay D, et al. Synchronous appearance of keratoacanthomas in burn scar and skin graft donor site shortly after injury. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 870.
- Lu S, Syrjänen SL, Havu VK, Syrjänen S. Known HPV types have no

association with keratoacanthomas. Arch Dermatol Res 1996; 288: 129-132.

18. Payne D, Newman C, Tyring S. Human papillomavirus DNA in non-genital keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of patients with HIV infection. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 1047-1049.

19. Stockfleth E, Meinke B, Arndt R, Christophers E, Meyer T. Identification of DNA sequences of both genital and cutaneous HPV types in a small number of keratoacanthomas of nonimmunosuppressed patients. Dermatology 1999; 198: 122-125.

20. Ponti G, Ponz de Leon M, Losi L, Di Gregorio C, Benatti P, Pedroni M, et al: Different phenotypes in Muir-Torre syndrome: Clinical and biomolecular characterization in two Italian families. Br J Dermatol 2005; 152: 1335-1338.

21. Hu W, Cook T, Oh CW, Penneys NS. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in keratoacanthoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 473-475.

22. Kerschmann RL, McCalmont TH, LeBoit PE: P53 oncoprotein expression and proliferation index in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 1994; 130: 181-186.

23. Baran R, Mikhail G, Costini B, Tosti A, Goettmann-Bonvallet S. Distal digital keratoacanthoma: two cases with a review of the literature. Dermatol Surg 2001; 27: 575-579.

24. Ogasawara Y, Kinoshita E, Ishida T, et al. A case of keratoacanthoma centrifugum marginatum: response to oral etretinate. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 282-285.

25. Schwartz RA, B"aszczuk M, Jablonska S. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: follow-up of the original description and 50-year retrospect. Dermatology 2002; 205: 348-352.

26. Haas N, Schadendorf D, Henz BM, Fuchs PG. Nine-year follow-up of a case of Grzybowski type multiple keratoacanthomas and failure to demonstrate human papillomavirus. Br J Dermatol 2002; 147: 793-796.

27. Consigli JE, Gonzalez ME, Morsino R et al. Generalized eruptive keratoacanthoma (Grzybowski variant). Br J Dermatol 2000; 142: 800-803.

28. Agarwal M, Chander R, Karmakar S, Walia R. Multiple familial keratoacanthoma of Witten and Zak: a report of three siblings. Dermatology 1999; 198: 396-399.

29. Karakas M, Homan S, Baba M, et al. Reactive multiple keratoacanthoma in a patient with chronic renal insufficiency. Br J Dermatol 2001; 145: 846-847.

30. Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. Cancer Control 2001; 8: 354-363

31. Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria. Is it possible? A study of 296 cases. Dermatology 1999; 199: 208-212.

32. Sanchez-Yus E, Simon P, Requena L, Ambrojo P, de Eusebio E.

Solitary keratoacanthoma: A self-healing proliferation that frequently becomes malignant. Am J Dermatopathol 2000; 22: 305-310.

33. Milewski B, Chorzelski T. Vergleichende histologische und histo-chemische Untersuchungen von Keratoakanthomen und höher differenzierten spinocellulären Epitheliomen. Hautarzt 1962; 13: 7-12.

34. Kannon G, Park HK. Utility of peanut agglutinin (PNA) in the diagnosis of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Am J Dermatopathol 1990; 12: 31-36.

35. Asch P-H, Basset P, Roos M, et al. Expression of stromelysin 3 in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1999; 21: 146-150.

36. Philips P, Helm KF. Proliferating cell nuclear antigen distribution in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. J Cutan Pathol 1993; 20: 424-428.

37. Melendez ND, Smoller BR, Morgan M. VCAM (CD-106) and ICAM (CD-54) adhesion molecules distinguish keratoacanthomas from cutaneous squamous cell carcinomas. Mod Pathol 2003; 16: 8-13.

38. Takeda H, Kondo S. Differences between squamous cell carcinoma and keratoacanthoma in angiotensin type-I receptor expression. Am J Pathol 2001; 158: 1633-1637.

39. Pilch H, Weiss J, Heubner C, Heine M. Differential diagnosis of keratoacanthomas and squamous cell carcinomas: diagnostic value of DNA image cytometry and p53 expression. J Cutan Pathol 1994; 21: 507-513.

40. LeBoit PE. Can we understand Keratoacanthoma? Am J Dermatopathol 2002; 24: 166-168.

41. Cain CT, Niemann TH, Argenyi ZB. Keratoacanthoma versus squamous cell carcinoma: an immunohistochemical reappraisal of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen expression in keratoacanthoma-like tumors. Am J Dermatopathol 1995; 17: 324-331.

42. Putti TC, Teh M, Lee YS. Biological behavior of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma: telomerase activity and COX-2 as potential markers. Mod Pathol 2004; 17: 468-475.

43. Tran T-A, Ross JS, Sheehan CE, Carlson JA. Comparison of oncostatin M expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. Mod Pathol 2000; 12: 427-432.

44. Clausen OP, Beigi M, Bolund L, et al. Keratoacanthomas frequently show chromosomal aberrations as assessed by comparative genomic hybridization. J Invest Dermatol. 2002; 119: 1367-1372.

45. Godbolt AM, Sullivan JJ, Weedon D. Keratoacanthoma with perineural invasion: a report of 40 cases. Australas J Dermatol 2001; 42: 168-171.

46. Griffiths RW, Feeley K, Suvana SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. Br J Plast Surg 2002; 55: 287-292.

47. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, et al. Mohs micrographic sur-

gery. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 79-97.

48. Thiele JJ, Ziemer M, Fuchs S, et al. Combined 5-fluorouracil and Er:YAG laser treatment in a case of recurrent giant keratoacanthoma of the lower leg. Dermatol Surg 2004; 30: 1556-1560.

49. Donahue B, Cooper JS, Rush S. Treatment of aggressive keratoacanthomas by radiotherapy. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 489-493.

50. Sanders S, Busam KJ, Halpern AC, Nehal KS. Intralesional corticosteroid treatment of multiple eruptive keratoacanthomas: case report and review of a controversial therapy. Dermatol Surg 2002; 28: 954-958.

51. Dendorfer M, Oppel T, Wollenberg A, Prinz JC. Topical treatment with imiquimod may induce regression of facial keratoacanthoma. Eur J

Dermatol, 2003; 13: 413-414.

52. Spieth K, Gille J, Kaufmann R. Intralesional methotrexate as effective treatment in solitary giant keratoacanthoma of the lower lip. Dermatology, 2000; 200: 317-319.

53. Aydın F, Sentürk N, Sabancılar E, Cantürk MT, Turanlı AY. A case of Ferguson-Smith type multiple keratoacanthomas associated with keratoacanthoma centrifugum marginatum: response to oral acitretin. Clin Exp Dermatol. 2007; 32: 683-686.

54. Grine RC, Hendrix JD, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: response to cyclophosphamide. J Am Acad Dermatol. 1997; 36: 786-787.



MESLEKİ DERİ HASTALIKLARI SİMPOZYUMU

23-27 MART 2011
POLAT RENAISSANCE HOTEL,
PALANDÖKEN ERZURUM

DÜZENLEYEN KURULUŞLAR

Istanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı,
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı
Dermatoloji Akademisi Derneği



www.meslekidermatozlar.org

DESTEKLEYEN KURULUŞLAR

İşyeri Hekimleri Derneği
Pratisyen Hekimlik Derneği
Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

ORGANİZASYON SEKRETERYASI

MTT TURİZM
Miralay Sarı, Bey Sok. Reşat Bey Ap. No:1 K:3
Gümüşsuyu 34437 Taksim/İSTANBUL
Tel: +90 212 282 34 40 (Pbx)
Faks: +90 212 245 32 35
www.mttturizm.com