



Gaziantep ve Malatya bölgesinde aktinik keratoz olgularının histopatolojik alt gruplandırılması ve nonmelanotik deri kanserleri ile birliktelikleri

Histopathological subtyping of actinic keratosis and it's coexistence with nonmelanotic skin cancers in Gaziantep and Malatya regions

Nurhan Şahin, Zehra Bozdağ*, Suna Erkiç*, Nasuhi Engin Aydın**, Serpil Şener***

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ***Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Aktinik keratoz (AK) veya solar keratoz, uzun süreli güneşe maruz kalan hassas deri zemininde ortaya çıkan, prekanseröz epidermal lezyonlardır. AK histopatolojik olarak çeşitli alt gruplara ayrılabilir. Bu histopatolojik alt grupların klinik seyirlerindeki farklılıklar kesin olarak aydınlatılmamışsa da bu alt gruplardaki hücresel atipi derecesi ile lezyonun prekanseröz olabilmesi arasında bir bağlantı vardır. AK'nin skuamöz hücreli karsine dönüşüm oranı değişik serilerde %12-20 arasında bildirilmektedir. Biz bu çalışmamızda Malatya ve Gaziantep bölgelerinde 8 yıl boyunca tanı almış 82 olguda 115 AK lezyonunun alt tipleri ile bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) birlikteliklerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada İnönü Üniversitesi ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dallarında 8 yıllık dönem boyunca tanı almış AK olguları tekrar gözden geçirilerek histopatolojik alt gruplandırma yapıldı; BHK ve SHK birliktelikleri araştırıldı.

Bulgular: Olguların %29,6'sı proliferatif tip, %27'si hipertrofik tip AK olarak tespit edildi. Tüm lezyonların %19'u BHK, %13'ü ise SHK ile birliktelik göstermekteydi.

Sonuç: Tüm AK'lar içerisinde en sık proliferatif tip AK izlenirken ikinci sırada hipertrofik tip ve üçüncü sırada akantolitik tip AK tespit edildi. Olgulara ait lezyonların %13'ünde SHK, %19'unda ise BHK varlığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Aktinik keratoz, solar keratoz, histopatoloji, non melanotik deri kanserleri

Summary

Background and Design: Actinic (solar) keratosis (AK) is a precancerous, epidermal lesion, which develops in sensitive skin exposed to sun for a long period. AKs are divided into different histopathological subtypes. There is a link between the clinical progression of the histopathological subtypes, the degree of cellular atypia, and the precancerous nature of the lesion. Different series have reported that the rate of transformation of AK to squamous cell carcinoma (SCC) ranges between 12% and 20%.

Materials and Methods: In this study, we reevaluated patients who were diagnosed with AK in the Pathology Departments of the Medical Faculties of İnönü and Gaziantep Universities over an eight-year period, and divided the patients into different histopathological subtypes. In addition, we investigated the association between the lesions, and basal cell carcinoma (BCC), SCC and both carcinomas.

Results: 29,6% of cases were proliferative AK, 27% of cases were hypertrophic AK. 19% and 13% of all lesions was associated with BCC and SCC, respectively.

Conclusion: In this study, we found that the most frequent subtype was proliferative AK and the most frequent nonmelanotic skin cancer was BCC associated with AK.

Keywords: Actinic keratosis, solar keratosis, histopathology, non melanotic skin cancers

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nurhan Şahin, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel.: +90 533 512 01 53 E-posta: sahin.nurhan@gmail.com **Gelis Tarihi/Received:** 16.04.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.09.2015

Giriş

Aktinik keratozis (AK) güneşe uzun süre maruz kalan hassas deri zemininde ortaya çıkan prekanseröz epidermal lezyonlardır¹. AK'lar histopatolojik olarak çeşitli alt gruplara ayrılır. Bu alt gruplarda hücresel atipi derecesi ile kansere dönüşüm arasında bir bağlantı olduğu düşünülmekle birlikte klinik seyirlerindeki farklılıklar tam olarak bilinmemektedir^{2,3}.

AK'ların skuamöz hücreli karsinom (SHK) veya bazal hücreli karsinom (BHK) gibi non melanotik deri kanserlerine dönüşüm oranı farklı serilerde farklı oranlarda bildirilmiş olmasına rağmen, SHK'ya dönüşüm oranının %12-20 arasında olduğu bildirilmiştir^{2,4}.

Bu çalışmada İnönü ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakülteleri Patoloji Anabilim Dallarında 8 yıllık dönemde AK tanısı alan olguların kayıtları retrospektif olarak incelenerek SHK ve/veya BHK ile birliktelikleri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

İnönü Üniversitesi ve Gaziantep Üniversitesi Patoloji Anabilim Dallarında 8 yıllık dönemde tanı almış 115 AK olgusu değerlendirmeye alındı. Yüz on beş AK olgusu toplam 82 hastaya ait olup; 16 hastada birden fazla lezyon mevcuttu.

Seksen iki olguya ait 115 lezyonun arşiv camları çıkartılarak daha önceden belirlenmiş kriterlere^{1,2} göre histopatolojik alt gruplandırma yapıldı. Aynı zamanda her bir hastanın klinik ve demografik bilgilerine ulaşılarak var olan AK lezyonlarının non melanotik deri kanserleri ile birliktelikleri de kayda alındı.

Seksen iki olgu 5 farklı yaş grubuna ayrılarak incelendi. Lezyon lokalizasyonları ise; 14 farklı bölge olarak sınıflandırılıp; yüz derisi olarak belirtilen bölgeye sadece; yanak, molar bölge, maksilla, zygoma ve bıyık bölgesi alındı.

Lezyonların non-melanotik kanserler ile birliktelikleri için ise olgular; BHK, SHK, BHK+SHK ve tümör birlikteliği bulunmayan gruplara ayrılarak değerlendirildi.

Histopatolojik alt gruplar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve McKee kriterleri kullanılarak 9 tipe ayrılarak incelendi (Tablo 1)^{1,2}. Serimizde likenoid AK alt grubuna ait olgu olmadığı için sınıflama dışı tutuldu ve 8 alt grup değerlendirmeye alındı.

AK grubu lezyonlar için DSÖ ve McKee ve ark.² tarafından tarif edilen genel ortak histopatolojik bulgular Tablo 2'de gösterildi (Tablo 2)¹.

Tablo 1. Aktinik keratoz histopatolojik alt tipleri

Histopatolojik alt tipler
Hipertrofik AK
Proliferatif AK
Akantolitik AK
Bowenoid AK
Aktinik keilit
Pigmente AK
Atrofik AK
Kutanöz horn
Likenoid AK
AK: Aktinik keratoz

Keratinositik atipi kriterleri olarak McKee ve ark.²'nin² tariflediği kriterler (Tablo 3) dikkate alındı.

Tüm bu kriterlere ek olarak farklı histopatolojik alt gruplarda dikkate alınan histopatolojik bulgular ise Tablo 4'te belirtildi¹⁻³.

Elde edilen veriler; SPSS 17.0 istatistiksel programa yüklenerek analiz edildi. Yaş, cinsiyet, yerleşim yeri sıklığı, ortalaması ve iki parametrenin karşılaştırması için Descriptive istatistiksel analiz yöntemleri kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamızdaki 82 olgunun 42'si (%51) erkek, 40'ı (%48) kadındı (E/K: 1,05). Olguların %43'ü 71 yaş üzerindedir. Erkek hastaların %52'si, kadın hastaların %35'i 71 yaş üzerinde olduğu tespit edildi (Grafik 1). Lezyon yerleşim yerlerine bakıldığında ise; %30'u burunda, %24'ü yüz derisinde, %9'u dudakta yerleşmişti (Tablo 5).

Kadınlarda en sık yerleşim yeri yüz derisi olarak tespit edilirken (12/40), erkeklerde en sık yerleşim yeri; burun (14/42) olarak izlendi. Ayrıca kadınlarda saçlı deri, temporal bölge ve kolda yerleşen lezyon görülmedi. Erkeklerde ise mandibula, ayak derisi, boyun ve sırtta yerleşen lezyon yoktu.

On altı olguda; birden fazla lezyon mevcuttu ve sadece bir olguda farklı lokalizasyonlarda ve farklı alt tiplerde 10 lezyon mevcuttu. Histopatolojik alt grupların dağılımına bakıldığında; yaklaşık %30'u proliferatif tip, %27'si hipertrofik tip, %18'i akantolitik tip, %10'u bowenoid tip, %9'u atrofik tip olarak izlendi (Tablo 6) (Resim 1-4).

Hipertrofik lezyonların %48'i, proliferatif lezyonların %33'ü 71 yaş üzerinde iken; iki adet pigmente AK olgusunun biri 30-40 yaş grubunda diğeri ise 71 yaş üzerinde olduğu tespit edildi.

Otuz-40 yaş grubunda görülen bir diğer AK tipi ise; %22 oranıyla proliferatif tip AK (PAK) idi. On adet atrofik tip AK olgusunun sadece bir tanesi 30-40 yaş arasında tespit edildi (Grafik 2).

Çalışmamızdaki iki adet kutanöz Horn'un her ikisi de kadın hasta idi. Tüm lezyonların tümörle birliktelikleri değerlendirildiğinde lezyonların %63'ünde beraberinde non-melanotik deri kanserlerinden birinin eşlik ettiği tespit edildi.

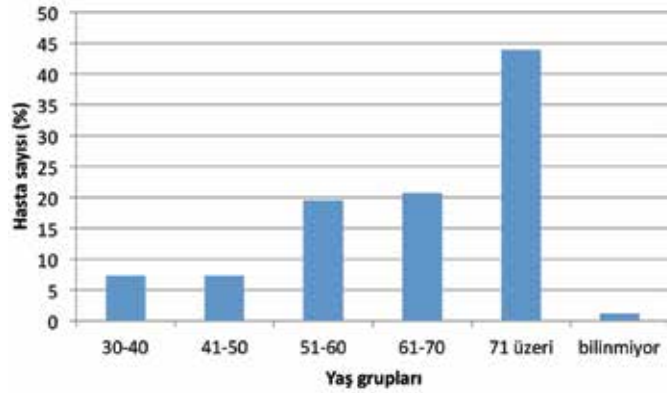
Tablo 2. Aktinik keratozlar için genel ortak histopatolojik özellikler

Genel ortak histopatolojik bulgular
Düzensiz epidermal akantoz
Granüler tabakada incelme veya kayıp
Hafif veya belirgin hiperkeratoz ve parakeratoz
Üst epidermise ulaşmayan keratinositik atipi
Yüzeysel dermiste solar elastoz
Dermiste lenfoid infiltrat ve dilate damar yapıları

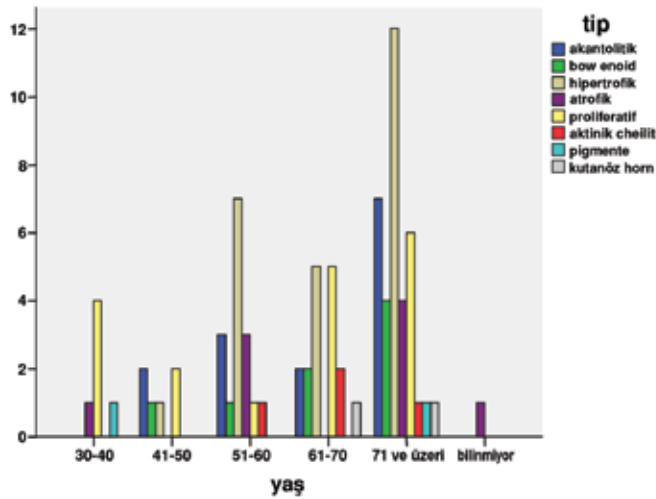
Tablo 3. McKee tarafından tanımlanan keratinositik atipi kriterleri

Keratinositik atipi kriterleri
Keratinositlerin dizilimlerinde bozukluk
Değişken mitoz mevcudiyeti
Tek hücre keratinizasyonu (diskeratozis)
Normal keratinositlere göre büyüklük ve şekil farklılıkları
Nükleolü bulunan iri çekirdekler

Lezyonların non-melanotik deri kanserleri tipleri ile birliktelikleri değerlendirildiğinde ise; %19'unda BHK, %13'ünde SHK, %4'ünde ise; BHK+SHK varlığı tespit edildi (Tablo 7) (Resim 5, 6).



Grafik 1. Yaş gruplarına göre hasta dağılım yüzdeleri



Grafik 2. Histopatolojik alt grupların yaş gruplarına dağılımları

Tablo 4. Histopatolojik alt gruplara göre ek histopatolojik bulgular

Histopatolojik tip	Ek histopatolojik bulgu
Atrofik AK	Epidermal atrofi ve retelerde kayıp
Kutanöz horn	Lezyon taban genişliğinin en az yarısı yüksekliğinde keratotik kitle
Akantolitik AK	Alt epidermiste akantoliz
Proliferatif AK	Alt epidermisteki keratinositlerin sebace bez seviyesine kadar ilerlemesi
Hipertrofik AK	Epidermis orta tabakasına kadar ilerlemiş atipi ve diskeratoz
Bowenoid AK	Tek hücre keratinizasyonu ve deri eklerini tutmayan tam kat atipi
Pigmente AK	Atipik keratinositlerde artmış melanin varlığı
Aktinik keilit	Dudak yerleşimli atipik bazal tabaka hücreleri ile dermiste yoğun enflamasyon varlığı

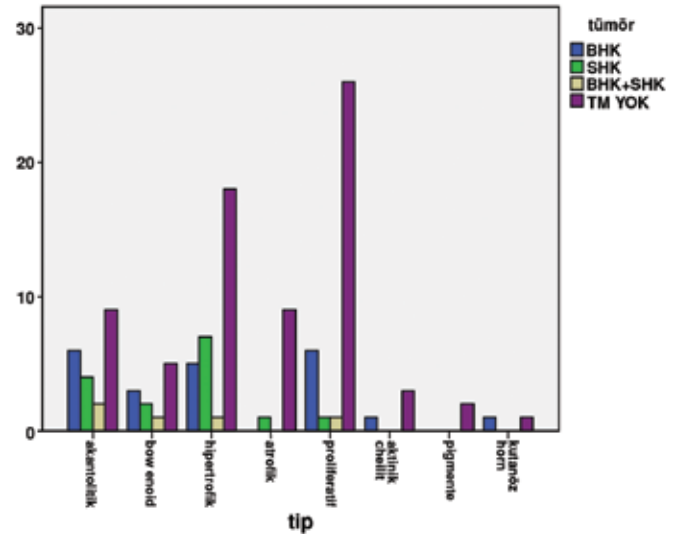
AK: Aktinik keratoz

Histopatolojik alt gruplardan BHK ile birlikteliği en fazla olan; %28'lik oran ile akantolitik tip, SHK ile birlikteliği en fazla olan %22'lik oran ile hipertrofik tip bulundu. Akantolitik tip ise %9,5 oran ile BHK+SHK birlikteliği en yüksek olan tip oldu (Grafik 3). Pigmente AK herhangi bir non-melanotik bir tümör ile birliktelik göstermedi.

Tartışma

AK'lar erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir²⁻⁷. Bizim çalışmamızda da olgularımızın %51'i erkekte ve erkek/kadın oranı 1,05 olarak tespit edildi. Bu oran daha önceki çalışmamızda 2,2 olarak tespit edilmişti⁵. Akyılmaz ve Özpoyraz'ın⁸ yaptıkları çalışmada ise cinsiyet dağılımı eşit olarak saptanmıştır.

AK'lar genellikle orta ve ileri yaş grubunda ortaya çıkan ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artan, etiopatogenezinde kronik güneş



Grafik 3. Histopatolojik alt tiplerin non-melanotik tümörlerle birliktelikleri

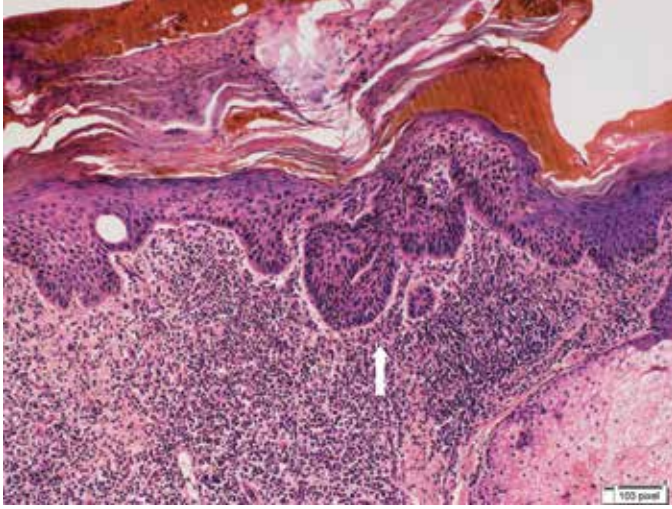
BHK: Bazal hücreli karsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom

Tablo 5. Aktinik keratoz lezyonlarının yerleşim yerine göre dağılımları

Yerleşim yeri	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Burun	35	30,4
Yüz	27	23,5
Dudak	10	8,7
Kulak	9	7,8
Kaş	7	6,1
Göz çevresi	6	5,2
Saçlı deri	4	3,5
El sırtı	4	3,5
Mandibula	3	2,6
Kol	3	2,6
Diğer (temporal bölge, ayak, boyun, sırt, bilinmeyen)	7	6,1
Toplam	115	100

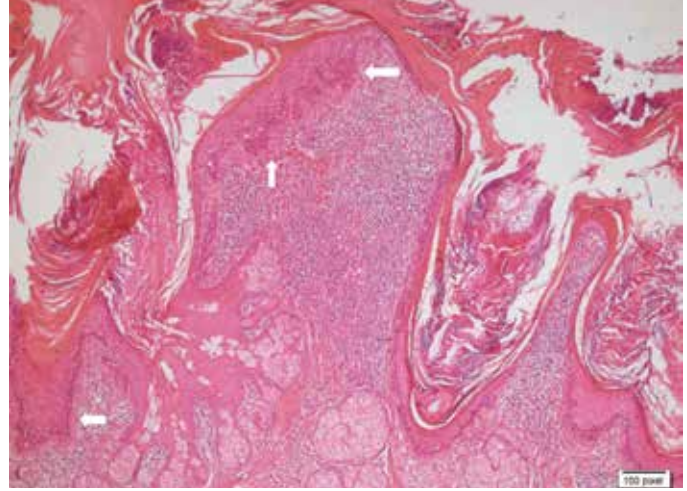
ışınlarına maruziyetin önemli olduğu bilinmektedir¹⁻³. Çalışmamızdaki olguların %43'ünün 71 yaş üzerinde %19'unun 51-60 yaş aralığında olması, literatürdeki bilgi ile uyumludur^{1,5,6}.

AK lezyonları; en çok güneş ışınlarına maruz kalan bölgelerde (yüz, boyun, el ve kolların dorsal yüzleri gibi) yerleşme eğilimindedir^{2,6,7,9}.

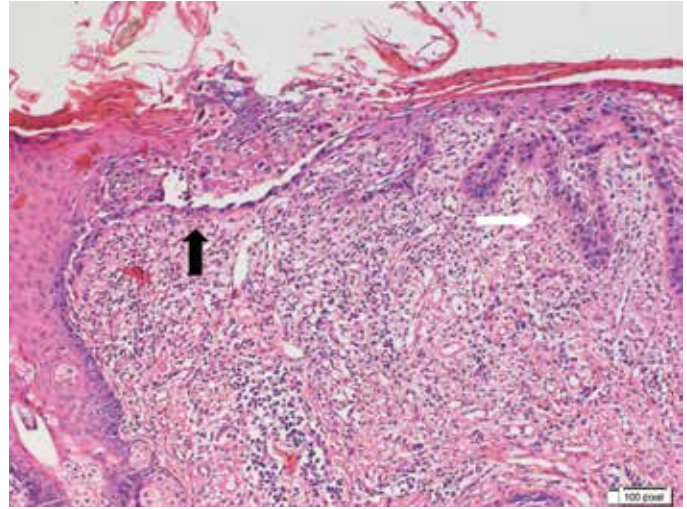


Resim 1. Proliferatif aktinik keratoz. Parakeratotik hiperkeratoz altında pilosebase ünite seviyesine kadar uzanım gösterebilen atipik keratinosit proliferasyonu (beyaz ok) (H&E x100)

Frost ve Green'in¹⁰ yaptıkları çalışmada AK lezyonlarının %80'inin baş-boyun, ön kol ve elde yerleşme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Yüz yerleşimli lezyonların dağılımını spesifikleştirip yüzde en sık görülen



Resim 2. Hipertrofik aktinik keratoz. Belirgin hiperkeratoz altında bazal tabakada keratinositik atipi (beyaz oklar) (H&E x40)



Resim 3. Akantolitik aktinik keratoz. Hiperkeratotik parakeratoz altında bazal tabakada keratinositik atipi (beyaz ok) ve suprabazal akantolizis (siyah ok) (H&E x100)

Tablo 6. Histopatolojik tiplerin görülme sıklıkları

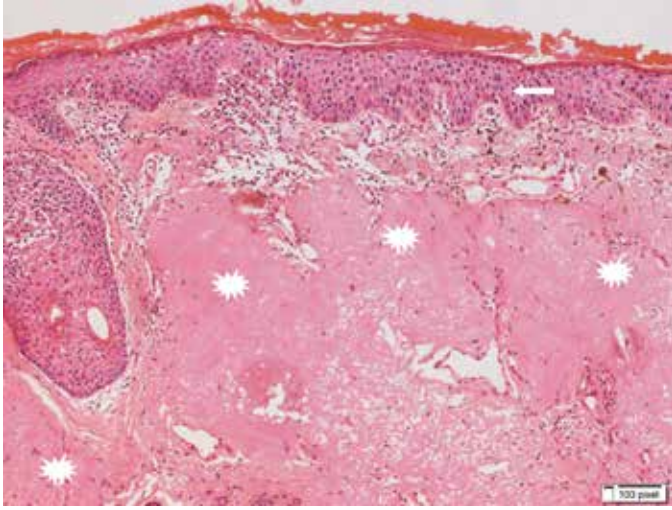
Histopatolojik alt tip	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Proliferatif tip	34	29,6
Hipertrofik tip	31	27
Akantolitik tip	21	18,3
Bowenoid tip	11	9,6
Atrofik tip	10	8,7
Aktinik keilit	4	3,5
Pigmente AK	2	1,7
Kutanöz horn	2	1,7
Toplam	115	100

AK: Aktinik keratoz

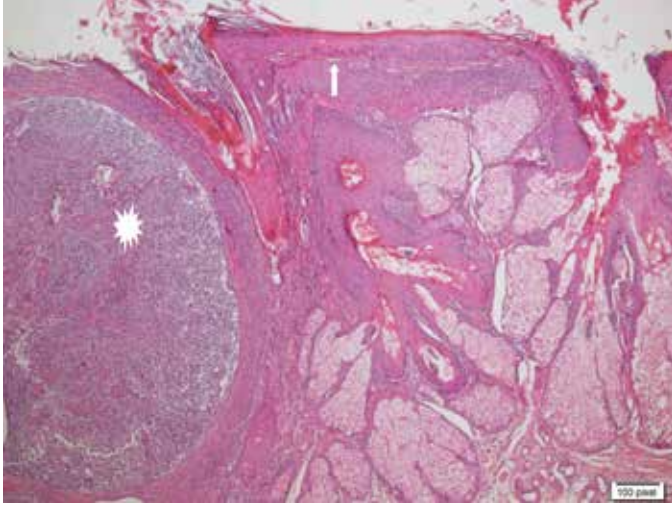
Tablo 7. Histopatolojik alt grupların nonmelanotik tümörlerle birliktelikleri

Histopatolojik tip	BHK (%)	SHK (%)	BHK+SHK (%)	Tümör yok (%)	Toplam
Akantolitik tip	6 (28,5)	4 (19)	2 (9,5)	9 (42,8)	21
Bowenoid tip	3 (27,2)	2 (18,1)	1 (9,09)	5 (45,4)	11
Hipertrofik tip	5 (16,1)	7 (22,5)	1 (3,2)	18 (58)	31
Atrofik tip	-	1 (10)	-	9 (90)	10
Proliferatif tip	6 (17,6)	1 (2,94)	1 (2,94)	26 (76,4)	34
Aktinik cheilit	1 (25)	-	-	3 (75)	4
Pigmente AK	-	-	-	2 (100)	2
Kutanöz horn	1 (50)	-	-	1 (50)	2
Toplam	22 (19,1)	15 (13,4)	5 (4,3)	73 (63,4)	115

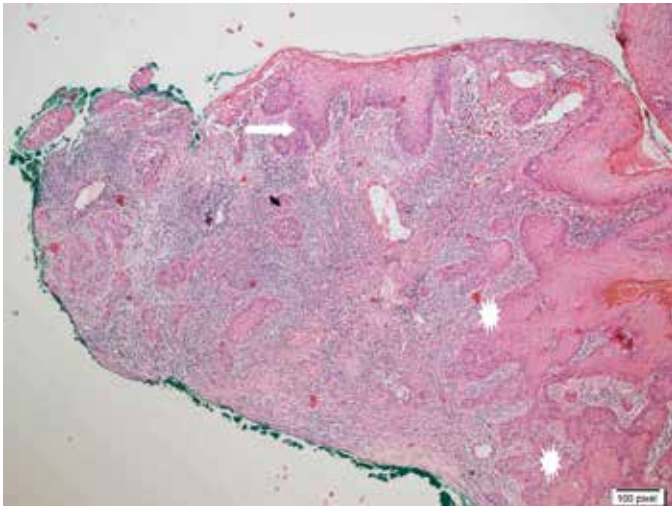
AK: Aktinik keratoz, BHK: Bazal hücreli karsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom



Resim 4. Bowenoid aktinik keratozis. Epidermiste tam kat keratinositik atipi (beyaz ok) ve dermiste yaygın solar elastozis (*) (H&E x100)



Resim 5. Proliferatif aktinik keratozis (beyaz ok) + bazal hücreli karsinom (*) birlikteliği (H&E x40)



Resim 6. Aktinik keratoz (beyaz ok) + skuamoz hücreli karsinom (*) birlikteliği (H&E x40)

bölgeleri de tespit etmeyi amaçladık ve %30'unun burun yerleşiminde olduğunu tespit ettik. Sahin ve ark.⁵ da yaptıkları çalışmada %32 oranında burun bölgesinde yerleşim tespit etmişlerdir.

AK'lar ilk defa 1996 yılında DSO'nun deri tümörleri sınıflamasında prekanseröz nitelikte iyi huylu epidermal tümörler içerisinde sokulmuştur ve bazı alt gruplara ayrılmaktadır^{2,11}. Bu alt grupların biyolojik davranışlarında farklılık olup olmadığının araştırılması, karsinoma ilerlemelerinin tespiti ve tedavilerinin planlanmasında önemli rol oynamaktadır^{3,7,12-14}. Literatürde alt grupların sayısında bir konsensus olmadığı gibi tiplerinin isimlendirmelerinde ve morfolojik özelliklerinin tanımlanmasında da bir konsensus bulunmamaktadır.

Literatürde en sık görülen histopatolojik alt grup; hipertrofik AK (HAK) olarak bildirilmişken^{2,7} bizim çalışmamızda ise en sık (%29,6) PAK görüldü.

PAK, ilk defa Goldberg ve ark.¹² tarafından 1994 yılında klasik tedavilere dirençli oluşu ile diğer alt gruplardan ayrı değerlendirilmesi önerilmiştir³. Aynı zamanda Suchniak ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında PAK ve HAK'ların SHK ile birlikteliği sık olarak bildirilmişken¹³ çalışmamızda PAK olgularının %17,6'sının BHK ile birliktelik gösterdiği %76'sının ise herhangi bir tümörle birlikteliğinin bulunmadığını ve sadece % 2,94'ünün SHK ile birliktelik gösterdiğini tespit ettik.

AK'ların maligniteye dönüşüm oranları farklı serilerde %0,25-20 arasında bildirilmiştir^{13,15}. Birden fazla lezyonu olan olgularda maligniteye dönüşüm oranı; %0,1-10 arasındadır².

Çalışmamızda lezyonların %63'ünde (n=73) non-melanotik deri kanseri ile birliktelik görüldü. Bu tümörler tiplendirildiğinde ise; literatürün aksine^{13,15} en sık (%19) BHK ile birliktelik ikinci sıklıkta (%13) ise SHK ile birliktelik görüldü.

Ülkemizde AK'lar ile ilgili yayınlanmış kısıtlı çalışmalar var ve çoğunluğu AK lezyonlarının yaş, cins ve yerleşim yerleri ile klinik özellikleri ve tedavilerine yönelik çalışmalar şeklindedir^{16,17}. Histopatolojik incelemeyi de içeren ilk çalışma; Atılganoğlu ve ark.¹⁸ tarafından yapılan; tedavinin histopatolojik bulgulara etkisi ve tedavinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmadır. Ayrıca 1984 yılında Sabuncu ve ark.¹⁹ dört hasta ve dört lezyon içeren bir çalışma bildirmiş olup bu çalışmada histopatolojik alt tiplendirme yapılmamıştır. Ülkemizde AK'ların histopatolojik alt gruplandırmasına ait ilk inceleme 1998 yılında anabilim dalımızda tez çalışması⁶ olarak yapılmış olup halihazırdaki bu çalışma tez çalışmasının genişletilerek devamı niteliği taşımaktadır. Yine 2009 yılında Çukurova bölgesinde AK'ların klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırılan tez çalışmasında deri tiplerine göre AK alt grupları çalışılmıştır⁸.

Sonuç

AK'ların premalign lezyonlar olduğu ispatlanmış olmakla birlikte AK alt tiplerinin kanserleşme oranları konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizin coğrafi konumu nedeniyle güneş ışınlarına maruziyetin fazlalığı; AK'lar ve AK alt gruplarının maligniteye dönüşüm eğilimleri ile ilgili çalışmaların artırılması gerekliliğine dikkat çekmek ve çalışmamızın da bu konudaki çalışmalara katkıda bulunmasını umuyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Serpil Şener, Konsept: Nasuhi Engin Aydın, Dizayn: Nurhan Şahin, Veri Toplama veya İşleme: Suna Erkiş, Zehra Bozdağ, Nurhan Şahin, Analiz veya Yorumlama: Nurhan Şahin, Nasuhi Engin Aydın, Literatür Arama: Zehra Bozdağ, Yazan: Nurhan Şahin.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Schmitt JV, Miot HA: Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012;87:425-34.
- McKee PH, Colonje E, Granter SR: Pathology of the skin with clinical correlations. 3rd ed. Elsevier Mosby 2005:1187-92.
- Mills S: Sternberg's Diagnostic surgical pathology. 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins 2010.
- Poswar FO, Fraga CA, Farias LC, et al: Immunohistochemical analysis of TIMP-3 and MMP-9 in actinic keratosis, squamous cell carcinoma of the skin, and basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2013;209:705-9.
- Sahin N, Aydın NE, Şenol M, Özcan A: Aktinik (solar) keratozislerin histopatolojik alt grupları ve özellikleri. *Azerbaycan Devlet Tıp Üniversitesi Uluslararası Konferansı [Internet].* 2006.
- Sahin N, Aydın NE, Şenol M, Özcan A. Aktinik (solar) keratozislerin histopatolojik alt grupları ve özellikleri (Tez Çalışması) 1998.
- Elder D, Elenitsas R, Johnson BL: Lever's Histopathology of the Skin, 9th ed. Lippincott Williams&Wilkins 2005:821-49.
- Akyılmaz M, Özpoyraz M. Çukurova bölgesinde aktinik keratoz: klinik ve histopatolojik özellikler (Tez Çalışması) 2009.
- Saçar H, Saçar T: Aktinik keratoz. *Anatol J Clin Investig* 2009;3:198-202.
- Frost CA, Green AC: Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994;131:455-64.
- Heenan PJ, Elder DE, Sobin LH: Histological Typing of Skin Tumours; 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996.
- Goldberg LH, Joseph AK, Tschen JA: Proliferative actinic keratosis. *Int J Dermatol* 1994;33:341-5.
- Vaquero AT, Garcia ES, Sanchez V: Proliferative actinic keratosis (letter to the editor). *European Academy of Dermatology and Venerology* 2007;21:1253-302.
- Anwar J, Wrono DA, Kimyai-Asadi A, Alam M: The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol* 2004;22:189-96.
- Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH: High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:392-4.
- Tunca M, Taştan HB, Şutman K: Seboreik ve solar keratoz tedavisinde kriyoterapinin etkinliği. *T Klin Dermatoloji* 1997;7:170-6.
- Harmanyeri Y, Doğruöz K, Acay C: Aktinik keratozda immün sistem araştırılması. *Deri Hast Frengi Arş* 1990;24:159-61.
- Atilganoğlu U, Onsun N, Tüzüner N, eds. Aktinik keratozlarda yerel 5-Fluorouracil ve retinoik asit etkinliğinin klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi; 1992 Year, Published.
- Sabuncu İ, Kalas Y, Tel N: 93 deri kanseri ve prekanseröz deri lezyonu olgusunun histopatolojik tipe, cinsiyete ve yaşa göre dağılımı. *Anadolu Tıp Dergisi* 1984;6:109-15.