

Aktinik Şelitis: Tanı, Tedavi, Korunma

Actinic Cheilitis: Diagnosis, Treatment, Prevention

İlkay AYDOĞDU,^a
Bayram SİVRİ,^a
Candan EFEOĞLU,^a
Taha ÜNAL^b

^aAğız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi AD,
^bKlinik Bilimleri, Patoloji Bölümü,
Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 26.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 12.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
İlkay AYDOĞDU,
Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi AD,
İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
lkaydogdu@mynet.com

ÖZET Aktinik şelitis, aynı zamanda eksfoliyatif şelitis, solar şeliosis ve dudakların aktinik keratozu olarak da bilinen, skuamöz hücreli karsinom geliştirme potansiyeli olan, dudagın premalign bir lezyonudur. Klinik olarak, dudakta kuruma, pullanma, ülser ve atrofik alanları içeren, vermilyon deri hatında silikleşme ile karakterize bir lezyondur. Güneşin aktinik etkilerine maruz kalan açık tenli bireylerde daha sık rastlanmaktadır. AŞ tedavisi; periyodik muayeneler alana ve lezyona yönelik tedavi, güneşten korunma ve hasta eğitimi başlıkları altında incelenen cerrahi ve medikal tedavileri içermektedir. Bu çalışmada, alt dudagında iyileşmeyen yara şikâyetiyle kliniğimize başvuran, 68 yaşında, beyaz tenli, bir kadın olgunun tanı, tedavi ve postoperatif izlem süreci güncel literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aktinik şelitis; cerrahi, oral

ABSTRACT Actinic cheilitis is a premalignant lesion that has a potential to transform into squamous cell carcinoma and is also named as solar cheilosis or actinic cheilitis of the lips. Clinically dried, scaly lips; atrophic, ulcerative areas on vermilion and loss of vermilion skin border are typical characteristics. It is common among caucasians who are exposed to actinic effects of sun. Treatment includes surgical and medical modalities that can be summarised as, regular reviews, treatment targeting the lesion and the surrounding tissues, protection from UV rays and patient education. This case report aims to discuss diagnosis, treatment and post-operative review process of a 68 years old caucasian lady who complained of an unhealing ulcer on her lower lip in the light of current literature.

Key Words: Actinic cheilitis; surgery, oral

Türkiye Klinikleri J Dental Sci Cases 2016;2(1):1-5

Aktinik şelitis (AŞ), aynı zamanda eksfoliyatif şelitis, solar şeliosis ve dudakların aktinik keratozu olarak da bilinen preinvasiv, skuamöz hücreli karsinom [squamous cell carcinoma (SCC)] geliştirme potansiyeli olan, dudagın malign bir lezyonudur.¹ Klinik olarak AŞ lezyonları kuru, pullanma ve renk varyasyonu göstermektedir. Aynı zamanda etkilenen vermilyonda ödem, eritem, atrofi, ülserasyon ve vermilyon cilt hattında belirsizleşme mevcuttur.² Güneşin aktinik etkileri sonucu oluşan lezyonda değişken görünümde, dağınık eritemli alanlar ile düzenli veya düzensiz sınırlara sahip olabilen asemptomatik beyaz lezyonların palpasyonda ince zımpara hissi vermesi önemli bir klinik işarettir.³

AŞ'nin ortaya çıkışı alınan kümülatif ultraviyole (UV) dozuna bağlı olup; yaş, genetik yatkınlık, coğrafi konum, meslek, açık hava aktiviteleri ve UV

doi: 10.5336/dentalcase.2015-48432

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

filtreli dudak koruyucusu kullanım alışkanlığı ile ilişkilidir.⁴ AŞ daha çok alt dudakta ve 50 yaş üstü açık tenli erkeklerde görülmektedir.³ Güneş ışığına maruz kalma süresi ve açık tenli olmak en önemli predispozan faktörler olarak gösterilmektedir. Randomize klinik çalışmalar göstermiştir ki, güneş koruyucuların kullanılması AŞ ve SCC oluşumunu azaltır.⁵

AŞ'nin moleküler patogenezi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Histolojik tanısı AŞ olan doku örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda, p53 ve MDM-2 proteinlerinin yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir.⁶ Bu da hücre stresi ve UV kaynaklı potansiyel *p53 gen* mutasyonunun işaretidir. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3), gen mutasyonlarını da içeren çeşitli genetik mutasyonlarda AŞ'nin ortaya çıkışıyla ilişkilendirilmiştir.⁷ Apoptotik ve proliferatif faktörler arasındaki dengesizlik ile UV ışınlarının etkisinin, AŞ'nin SCC'ye dönüşümünde rol oynadığı bildirilmiştir.⁸

Epiteldeki değişimin şiddeti ile bağlantılı olduğu bilinen beş histopatolojik faktör vardır: Bunlar; akantoz, bağ dokusunda bazofilik değişim, inflamasyon, perivasküler inflamasyon ve keratin tabakasının kalınlaşmasıdır. Bu histopatolojik faktörlerden herhangi birinin şiddeti arttıkça, epiteldeki değişikliğin de şiddeti artmaktadır.³

AŞ tedavisinde 5-adım yaklaşımı ileri sürülmüştür: 1) Periyodik muayeneler, 2) Alana yönelik tedavi, 3) Lezyona yönelik tedavi 4) Hem güneşten korunma hem de AŞ tedavisine ihtiyacının değerlendirildiği hasta eğitimi ve 5) Düzenli olarak hastanın kendi cildini muayene etmesidir.⁵

AŞ tedavisinde cerrahi tedavi seçeneklerine ek olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] onaylı güncel medikal tedavi seçenekleri de mevcuttur (Tablo 1).

OLGU SUNUMU

Alt dudığında iyileşmeyen yara şikâyetiyle kliniğimize başvuran 68 yaşında, beyaz tenli, kadın olgunun, yapılan klinik muayenesinde alt dudak vermilyon hattında belirsizleşme, atrofik değişiklikler ve kanamalı eroziv alanlar izlenmiştir (Resim 1).

Üst dudak vermilyonu sağlıklı olup baş ve boyun bölgesinde lenfadenopati bulunmamıştır.

TABLO 1: Aktinik şelitis hastalarında cerrahi tedavi ve FDA onaylı medikal tedavi seçenekleri.

Cerrahi	Medikal
Vermilyonektomi (lip shave)	5-Fluorourasil (5-FU)
Lazer ile ablasyon	Imiquimod
Kriyoterapi	Kriyoterapi kolşisin
	Diklofenak Na
	Aminolevulinik asit ve "Blue-U® blue light photodynamic therapy"

FDA: Food and Drug Administration.



RESİM 1: Olgunun operasyon öncesi klinik görünümü.

İnsizyonel biyopsi sonrası aktinik şelitis tanısı konulan olguya topikal 5-fluorourasil (5-FU) uygulaması ve vermilyonektomi tedavi seçenekleri olarak sunulmuştur. Olgunun tercihi üzerine yazılı ve sözlü onam alındıktan sonra lokal anestezi altında parsiyel vermilyonektomi uygulanmıştır (Resim 2-4). Operasyon sonrası histopatolojik inceleme sonucu, AŞ tanısı doğrulanmıştır (Resim 5). Prekanseröz özelliğinden dolayı, olgunun düzenli aralıklarla kontrolleri dört yıldır devam etmekte olup nüks görülmemiştir (Resim 6-8). Klinik muayene sonucunda aktinik şelitis ön tanısı konulan hastalardan alınacak olan insizyonel biyopsi, lezyonun tamamının histopatolojisi hakkında yeterli bilgi vermeyebilmektedir. Örnek içerisinde; sağlıklı, displazik, karsinoma in situ ve/veya SCC aynı anda bulunabilmektedir. Bu nedenle, insizyonel biyopsinin histopatolojik raporunda mikroinvaziv SCC bulgusu bulunmaması, lezyonun tamamında bulunmadığı anlamına gelmemektedir.

AŞ'nin tekrarlamasının sebebi, lezyonun eksik eliminasyonu, görüldüğünden daha derin-



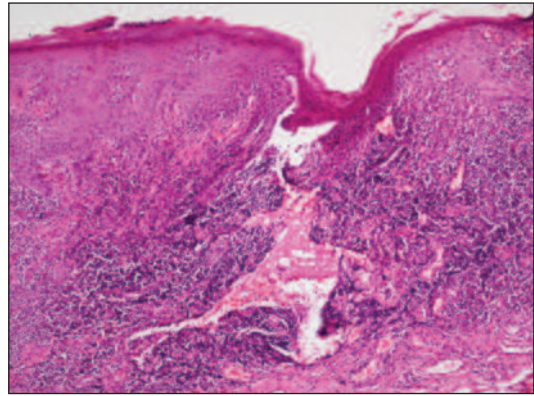
RESİM 2: Olgunun operasyon sırasındaki görünümü.



RESİM 3: Eksizyon ile çıkarılan lezyonun görünümü.



RESİM 4: Olgunun operasyon sonrası görünümü.



RESİM 5: Örtücü skuamöz epitelde bazal sıralarda belirgin displazi ve subepitelyal yoğun mononükleer inflamasyon. (HEx100).

lere uzanması ve yeni lezyon oluşumudur. AŞ'nin tedavi seçenekleri arasında vermilyonektominin daha kesin bir sağaltım sağladığı açıktır. Operasyon sonrası ilk aylar estetik sorun oluşsa da, dudak kasları eksize edilmediği için bu durum tamamen ve spontan olarak düzelmektedir.

TARTIŞMA

Nico ve ark. yaptıkları histopatolojik çalışmada bazı AŞ hastalarının, erken dönem SCC hastalarına benzer yaygın infiltrasyon ve bulanıklık gibi değişiklikler gösterebileceğini öne sürmüşlerdir.⁹ Bu değişiklikler, klinik bulgular gibi genellikle tüm vermilyon boyunca homojen değildir. Bu çalışmada; bulgularına göre tek nokta biyopsisi, bu hasta grubunda hassas tanı için doğru sonuç veremeyebilir. Eğer vermilyonektomi uygulanırsa, çıkarılan bütün örnek üzerinde dikkatli bir histolojik inceleme zorunludur.⁹ Alt dudak SCC ölümcül bir



RESİM 6: Olgunun operasyondan iki ay sonraki klinik görünümü.

nonmelanoma deri kanseridir. Dudak SCC, ağız boşluğunda görülen en yaygın malignitelerden biridir. Bu durumun malign doğası göz önüne alınarak, AŞ hastalarına her zaman şüphe ile yaklaşılmalıdır. Ülserasyon ve nodülleşme sıklıkla SCC'ye ilerlemeyi işaret etmektedir.⁴



RESİM 7: Olgunun operasyondan beş ay sonraki klinik görünümü.



RESİM 8: Olgunun operasyondan dört yıl sonraki klinik görünümü.

AŞ'nin ayırıcı tanısı nadir fakat birkaç önemli hastalıkla birlikte; neoplastik, inflamatuvar, ekzamalı ve fotosensitiv bozuklukları kapsamaktadır. Bu nedenle baş ve boyun bölgesinin dikkatle muayenesi gereklidir. Ayırıcı tanıda malign melanom, tükürük bezi tümörleri ve dudakın metastatik tümörleri nadir görülseler de gözönüne alınmalıdır. Diskoid lupus eritematozus (DLE), en sık yüzü etkilemekte ve bazen dudak karsinomu gibi klinik görüntü verebilmektedir.^{10,11} Oral liken planusun (OLP) yaş ortalaması 49 yıl olup daha çok kadınlarda görülmekte, bazen dudakları da etkileyebilmektedir.^{12,13} Anguler şelitis ve oral kandidiyazis hareketli protez kullanımı, pernisiyöz anemi, HIV enfeksiyonu gibi sistemik hastalıklar ile beraber seyrebilmektedir. Yukarıda sayılan hastalıkların belirti ve bulguları genellikle kış mevsiminde daha da kötüleşmektedir ki yaz aylarında kötüleşen veya ortaya çıkan AŞ'den bu sayede ayrılabilir.¹⁴ Allerjik reaksiyon öyküsü ve toksik ajanlara maruz kalma kontak şelitisini işaret etmektedir.¹⁵

AŞ olguları, lezyonu salt kozmetik açıdan kabul edilemez buldukları için tedavi olmak istemeyebilirler. Böyle hastalara tedavinin asıl amacının, SCC gelişmesini önlemek olduğu ve vermilyonektomi sonrası oluşan geçici kozmetik defektin kanser riskiyle karşılaştırıldığında önemsiz olduğu anlatılmalıdır.

AŞ tek bir bölgede ortaya çıkmışsa, lezyonun ablasyonu etkili bir tedavi seçeneğidir. Çok sayıda veya vermilyonun geniş bir kısmını kaplayan AŞ'lerde, lezyonların bulunduğu sahanın tamamı-

nın tedavisi tercih edilmelidir. Biz de bu nedenle; alt dudak vermilyonun önemli bir kısmını kaplayan ve yakın konumlanmış atrofik ve ülsere alanlarla karakterize bölgeleri tek bir lezyon olarak kabul edip, parsiyel vermilyonektomi tercih ettik.

Lezyona yönelik tedaviler, izole ve erken dönem lezyonlarının ortadan kaldırılması için tercih edilebilmektedir. Lezyona yönelik tedavi, net bir şekilde tanımlanmış hedef lezyonlar için basit ve hızlı bir iyileşme sağlamaktadır. Primer lezyona yönelik yapılabilecek tedavilerden biri de sıvı nitrojen ile kriyoterapidir. Bu tedavi ince lezyonlarda etkili olup, kalın, hiperkeratotik lezyonlarda başarı oranı azalmaktadır.¹⁶ Ancak, agresif kriyoterapi sonrası hipopigmentasyon ve yara izi bırakarak iyileşmeye neden olabilmektedir.

Elektrodesikasyon ile küretajın büyük ve hipertrofik lezyonları ortadan kaldırmak için faydalı olduğu da savunulmaktadır. Estetik olmayan nedbe dokusu ile iyileşmeyle sonuçlanabilen bu yöntem, kriyoterapi öncesi hiperkeratotik lezyonların deridmanında tercih edilebilmektedir.¹⁶

Lezyonun tamamına yönelik uygulanan cerrahi eksizyon dışındaki tüm tedavi seçeneklerinin en önemli kısıtlılığı, kanser oluşumu riskini elimine etmekte yetersiz kalmalarıdır.¹⁷

Alana yönelik tedaviler arasında, AŞ'li bölgedeki hücrelerde biyolojik değişikliklere neden olarak lezyonların iyileşmesini sağlayan, farmakolojik ajanları içeren çeşitli topikal preparatlar da sayılabilir. Dermabrazyon, kimyasal ve karbondioksit lazer ile "peeling" alan ablasyonu örnekleridir. Dermabrazyon ile

AŞ tedavisi yapılan alanlar ve güneş hasarlı cilt, döner elmas freze veya tel fırça ile cerrahi olarak ortadan kaldırılmaktadır. Kimyasal “peeling”de kullanılan kimyasal madde ile çeşitli derinliklerde cilt kaldırılır, iyileşme süresi kabuğun derinliğine bağlıdır. Bu yöntemler ve karbondioksit lazer ile peeling sonrası ciltte gençleşme ve iyi kozmetik sonuçlar alınmasına rağmen, yeterli ve uygun tedavinin her hastada sağlanamadığı rapor edilmiştir.¹⁸

İnvaziv olmayan topikal tedaviler, enfeksiyon ve skar riskini ablatif yöntemlere göre azaltmaktadır. Genellikle kullanılan yöntemler 5-FU, imiquimod ve diklofenaktır. 5-FU uygulaması esnasında ağırlı eritem, ödem ve ülserasyon görülmesi olağandır. Efeoğlu ve ark.nın AŞ tedavisiyle ilgili olgu sunumu ve çalışmalarında 5-FU ile tedavi sırasında; uygulama bölgesinde yanma, inflamasyon, kabuklanma ve erozyon izlendiği, ancak herhangi bir ek tedaviye gerek kalmadan semptomların tamamen geçtiği ve vermilyonun sağlığına kavuştuğu, 46 hafta sonunda da sağlığını koruduğu bildirilmiştir.¹⁹

Fotodinamik terapi iki basamaklı, invaziv olmayan bir tekniktir. İlk aşamada, ilgili bölgedeki hasarlı hücreler tarafından emilen fotosensitiv ajan

(5-aminolevulinik asit) uygulanmaktadır. İkinci aşamada, hedeflenen dokuya toksik etkisi olacak, serbest oksijen üretimi için fotokimyasal reaksiyonu başlatacak görünür ışık uygulanmaktadır.²⁰ Tedavi esnasında akut ağrı en önemli yan etkidir.⁵

Vermilyonektomi tüm epitel kalınlığının rezeke edildiği, insizyon ve kapama şekli açısından operatör bağımlı cerrahi bir tedavi yöntemidir. Hematom, dehissens, postoperatif enfeksiyon, estetik olmayan skar formasyonu, dudak kontür kaybı ve parestezi gelişimi operasyon sonrası görülebilecek komplikasyonlar arasındadır. Ancak, çeşitli cerrahi teknikler dudak kontürlerinin yeniden yapılmasına izin vermekte ve postoperatif komplikasyonları minimize etmektedirler. Bizim olgumuzda vermilyon ve bağ dokusunun eksizyonu sonrası, eksilen dokulara göre daha ince olan oral mukoza ve gevşek bağ dokusu flebi defekt bölgesine kaydırılarak rekonstrüksiyon sağlanmıştır. Erken post-operatif dönemde, estetik açıdan hoş olmayan bir iyileşme görülse de, skar dokusunun ve operasyon alanının olgunlaştığı, sonraki dönemlerde oldukça estetik bir iyileşme elde edilmiştir. Ayrıca, genel anestezi gerektirmemesi de vermilyonektominin ek bir avantajıdır.

KAYNAKLAR

- Picascia DD, Robinson JK. Actinic cheilitis: a review of the etiology, differential diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(2 Pt 1):255-64.
- Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(3):498-503.
- Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(2): 181-6.
- Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: an ominous precursor; Part I. Diagnostic insights. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):173-84.
- Ceillely RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1 Suppl 1):S28-38.
- de Freitas Mda C, Ramalho LM, Xavier FC, Moreira AL, Reis SR. P53 and MDM2 protein expression in actinic cheilitis. *J Appl Oral Sci* 2008;16(6):414-9.
- Chou A, Dekker N, Jordan RC. Identification of novel fibroblast growth factor receptor 3 gene mutations in actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(4):535-41.
- Shah AY, Doherty SD, Rosen T. Actinic cheilitis: a treatment review. *Int J Dermatol* 2010; 49(11):1225-34.
- Menta Simonsen Nico M, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol* 2007;34(4): 309-14.
- Bajaj DR, Devrajani BR, Matlani BL. Discoid lupus erythematosus: a profile. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20(6):361-4.
- Ee HL, Ng PP, Tan SH, Goh CL. Squamous cell carcinoma developing in two Chinese patients with chronic discoid lupus erythematosus: The need for continued surveillance. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(4): 542-4.
- Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005;34(8):467-72.
- Cecchi R, Giomi A. Isolated lichen planus of the lip. *Australas J Dermatol* 2002;43(4):309-10.
- Rogers RS 3rd, Bekic M. Diseases of the lips. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):328-36.
- Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: An ominous precursor; Part II. Therapeutic perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):187-98.
- McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician* 2007;76(5):667-71.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63(8):1727-30.
- Jorizzo JL, Carney PS, Ko WT, Robins P, Weinkle SH, Werschler WP. Treatment options in the management of actinic keratosis. *Cutis* 2004;74(6 Suppl):9-17.
- Efeoğlu C, Koca H, Ünal T. [Treatment of actinic cheilitis with 5-fluorourasil: review and report of two cases]. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2009;12(1):56-63.
- Ericson MB, Wennberg AM, Larkö O. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(1):1-9.